Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Projet de décision d'homologation PRD2018-14

Thiaméthoxame, insecticide Actara 25WG, insecticide Actara 240SC et autres préparations commerciales connexes

(also available in English)

Le 15 août 2018

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : Canada.ca/les-pesticides
hc.pmra.publications-arla.sc@canada.ca
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
hc.pmra.info-arla.sc@canada.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2018-14F (publication imprimée)
H113-9/2018-14F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de Santé Canada, 2018

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Contexte 1
État d'homologation du thiaméthoxame 3
Projet de décision d'homologation du thiaméthoxame 5
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 6
Qu'est-ce que le thiaméthoxame? 7
Considérations relatives à la santé 7
Considérations relatives à l'environnement 10
Considérations relatives à la valeur 11
Mesures de réduction des risques 11
Conclusion 12
Prochaines étapes 13
Évaluation scientifique 15
1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations 15
1.1 Identité du principe actif 15
1.2 Propriétés physico-chimiques du principe actif et de la préparation commerciale 15
1.3 Mode d'emploi 17
1.4 Mode d'action 18
2.0 Méthodes d'analyse 18
2.1 Méthodes d'analyse du principe actif 18
2.2 Méthode d'analyse de la préparation 18
2.3 Méthodes d'analyse des résidus 18
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 18
3.1 Résumé toxicologique 18
3.2 Détermination de la dose aigüe de référence 29
3.3 Détermination de la dose journalière admissible 29
3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel 30
3.4.1 Critères d'effet toxicologique 30
3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes 31
3.4.3 Exposition en milieu résidentiel et risques connexes 33
3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments 33
3.5.1 Résidus dans les denrées d'origine végétale et animale 33
3.5.2 Évaluation des risques associés au régime alimentaire 34
3.5.3 Exposition globale et risques connexes 35
3.5.4 Limites maximales de résidus 35
3.5.5 Concentrations dans l'eau potable 35
4.0 Effets sur l'environnement 35
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement 35
4.2 Caractérisation des risques environnementaux 37
4.2.1 Risques pour les organismes terrestres 38
4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques 39
4.2.3 Déclarations d'incident 39
5.0 Valeur 40
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires 40

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 40
6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement 41
7.0 Résumé 41
7.1 Santé et sécurité humaines 41
7.2 Risques pour l'environnement 42
7.3 Valeur 43
8.0 Projet de décision d'homologation 43
Liste des abréviations 45
Annexe I Tableaux et figures 47
Tableau 1 Analyse des résidus 47
Tableau 2 Métabolites du thiaméthoxame 47
Tableau 3 Profil de toxicité du thiaméthoxame de qualité technique (CGA 293343) 47
Tableau 4 Profil de toxicité des préparations commerciales (insecticide Actara 240SC et insecticide Actara 25WG) 67
Tableau 5 Valeurs de référence toxicologiques à utiliser dans les évaluations des risques pour la santé humaine liés au thiaméthoxame 68
Tableau 6 Évaluation des risques pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application 69
Tableau 7 Évaluation des risques après l'application – Vergers de fruits à pépins 70
Tableau 8 Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments 70
Tableau 9 Aperçu de la chimie des résidus dans les aliments - Études sur le métabolisme et évaluation des risques 76
Tableau 10 Comportement et devenir dans l'environnement 77
Tableau 11 Toxicité pour les espèces non ciblées 77
Annexe II 79
Références 83

Aperçu

Contexte

Histoire du profil d'emploi du thiaméthoxame concernant l'application foliaire et au sol

En octobre 2006, de nouvelles utilisations importantes du produit Thiaméthoxame technique (numéro d'homologation 26665) ont été autorisées sous réserve de certaines conditions sur les cultures terrestres destinées à la consommation humaine ou animale (catégories d'utilisation[1] [CU]) 13 et 14). Les préparations commerciales connexes à ces utilisations étaient l'insecticide Actara 25WG et l'insecticide Actara 240SC. Conformément au processus normalisé concernant les homologations conditionnelles, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a publié par la suite le rapport d'évaluation ERC2007-01, *Thiaméthoxame*, dans lequel elle exposait les éléments scientifiques appuyant l'utilisation de ces produits pour le traitement foliaire des fruits à pépins et des pommes de terre ainsi que leur application dans la raie de semis de pommes de terre. Selon les anciennes dispositions réglementaires concernant les homologations conditionnelles[2], une consultation au sujet des CU 13 et 14 était nécessaire lorsqu'une décision était proposée à l'égard d'une demande visant à convertir des homologations conditionnelles en homologations complètes ou à renouveler les homologations conditionnelles, selon la première éventualité. Cette consultation aurait dû avoir lieu dans le cadre du processus décisionnel concernant le maintien de l'homologation conditionnelle en 2008. Toutefois, en raison d'une erreur administrative, aucun processus de consultation n'a eu lieu. Le présent document de consultation vise à corriger cette erreur.

Depuis la publication du document ERC2007-01, d'autres préparations commerciales contenant du thiaméthoxame, à savoir les insecticides Endigo et Minecto Duo 40WG, ont été homologuées pour les CU 13 et 14. Par la suite, d'autres nouvelles utilisations importantes du thiaméthoxame de qualité technique, en l'occurrence les plantes ornementales d'extérieur (CU 27) et les plantes vivrières cultivées en serres (CU 5), ont été autorisées dans le cadre du Programme des pesticides à usage limité; et l'insecticide Flagship a été homologué sur la base de l'insecticide Actara 25WG déjà homologué. Toutes ces préparations commerciales figurent dans le tableau 1 ci-dessous.

---

1 Pour plus de détails : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/pesticides-lutte-antiparasitaire/titulaires-demandeurs/homologation-nouveaux-produits/serie-categories-utilisation-tableau-codo/definitions-categories-utilisation-pesticides-chimiques-classiques.html

2 Articles 14 et 15 et paragraphe 16(2) du *Règlement sur les produits antiparasitaires*, abrogés le 30 novembre 2017

Consultation actuelle

Santé Canada mène une consultation publique conformément à l'alinéa 28(1)*a*) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* au sujet de l'application foliaire et de l'application au sol, deux nouvelles utilisations importantes qui ont été homologuées sous réserve de certaines conditions en 2006. Le présent projet de décision d'homologation résume l'évaluation des risques associés au profil d'emploi initial de deux préparations commerciales, à savoir l'insecticide Actara 25WG et l'insecticide Actara 240SC, qui auraient fait l'objet d'une consultation en 2008 s'il n'y avait pas eu d'erreur administrative.

Par ailleurs, l'ARLA considère qu'il est dans l'intérêt du public de mener des consultations sur les projets de décision d'homologation visant à accorder des homologations d'une durée de trois ans aux insecticides Endigo, Flagship et Minecto Duo 40WG. Ces utilisations ont été autorisées dans le cadre du Programme d'extension du profil d'emploi pour usages limités à la demande des utilisateurs[3] ou fondées sur des produits déjà homologués. Les consultations sont menées en vertu de l'alinéa 28(1)*c*) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* à la lumière de l'intérêt public croissant suscité par l'état d'homologation des insecticides de la famille des néonicotinoïdes.

Tous les produits visés par la consultation décrite dans le présent document figurent dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 Liste des produits visés par la consultation décrite dans le présent document

Nom du produit	N° d'homologation	Cadre juridique de la consultation[4]
Thiaméthoxame technique, CU 13 et 14	26665	28(1)*a*)
Insecticide Actara 240SC	28407	28(1)*a*)
Insecticide Actara 25WG	28408	28(1)*a*)
Thiaméthoxame technique, CU 5 et 27	26665	28(1)*c*)
Endigo Insecticide	30404	28(1)*c*)
Insecticide Flagship	30723	28(1)*c*)
Minecto Duo 40WG	30900	28(1)*c*)

3 https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/pesticides-lutte-antiparasitaire/agriculteurs-utilisateurs-commerciaux/programme-extension-profil-emploi-usages-limites.html

4 28(1) Le ministre consulte le public et les ministères et organismes publics fédéraux et provinciaux dont les intérêts et préoccupations sont en jeu avant de prendre une décision concernant : *a*) l'acceptation ou le rejet d'une demande [...]; *c*) toute autre question, s'il juge qu'il est dans l'intérêt public de tenir une telle consultation.

État d'homologation du thiaméthoxame

Utilisations faisant l'objet d'une homologation complète

Le produit Thiaméthoxame technique (numéro d'homologation 26665) a obtenu l'homologation complète au Canada pour utilisation dans les appâts insecticides en gel utilisés contre les fourmis (CU 20, Structures).

Utilisations faisant l'objet d'une homologation conditionnelle et exigences en matière de données

Le thiaméthoxame de qualité technique et les préparations commerciales connexes utilisées pour le traitement des semences, ainsi que pour l'application foliaire et au sol, font l'objet d'homologations conditionnelles au Canada. Veuillez consulter le document PRD2017-18, *Thiaméthoxame*, pour connaître les conditions et le projet de décision concernant les utilisations pour le traitement des semences (CU 10). Veuillez aussi consulter le document PRD2018-13, *Thiaméthoxame et insecticide Mainspring X*, pour connaître les conditions et le projet de décision concernant les utilisations sur les plantes non vivrières cultivées en serres (CU 6).

Les exigences en matière de données abordées dans le présent document au sujet des effets des applications foliaires et au sol sur les insectes pollinisateurs et non pollinisateurs ont été énoncées dans le document ERC2007-01.

1) Liste des données exigées sur les insectes non pollinisateurs comme condition d'homologation dans le document ERC2007-01 :

CODO 8.2.1	Coefficient de partage *n*-octanol–eau pour le principal produit de transformation CGA 355190
CODO 8.2.2.1	Méthode d'analyse pour le sol
CODO 8.2.2.3	Méthode d'analyse pour l'eau
CODO 8.2.2.4	Méthode d'analyse pour le biote
CODO 9.3.4	Toxicité des principaux produits de transformation CGA 355190, CGA 353042, NOA -404617 et NOA 407475 pour un invertébré aquatique (*Chironomus* sp.)
CODO 9.8.4	Toxicité du thiaméthoxame pour les végétaux terrestres (données d'évaluation chez les végétaux)

La section 4.0 du présent document expose les conclusions de l'examen des renseignements fournis pour satisfaire à la condition d'homologation ci-dessus.

2) Liste des données examinées au sujet des insectes pollinisateurs, qui sont tirées des plus récents avis délivrés en vertu de l'article 12[5] pour satisfaire à la condition d'homologation visant actuellement ces produits :

---

5 https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/pesticides-lutte-antiparasitaire/public/proteger-votre-sante-environnement/homologations-conditionnelles.html

CODO : 8.5
Titre : Devenir du thiaméthoxame et du produit de transformation clothianidine dans les plantes, y compris les concentrations dans le nectar et le pollen.
Données exigées : Étude visant à déterminer la concentration de thiaméthoxame et de clothianidine dans le nectar et le pollen des plantes (étude du devenir dans les plantes).

CODO : 9.2.4.3
Titre : Étude de ruches (au champ)
Données exigées : La nouvelle étude doit se conformer aux lignes directrices actuellement acceptées et aborder les préoccupations concernant la toxicité du thiaméthoxame et du produit de transformation.

La section 4.2.1 du présent document expose les conclusions de l'examen des renseignements fournis pour satisfaire à la condition d'homologation ci-dessus.

Réévaluation et examen spécial du thiaméthoxame

La réévaluation du thiaméthoxame visant à en évaluer les risques pour les insectes pollinisateurs a été annoncée en 2012 (Note de réévaluation REV2012-02, *Réévaluation des insecticides de la classe des néonicotinoïdes*). Cette réévaluation a été lancée pour évaluer les risques possibles pour les insectes pollinisateurs à la lumière des changements apportés au cadre de travail adopté à l'échelle internationale quant à l'évaluation des risques pour les insectes pollinisateurs, y compris aux exigences en matière de données. Les données examinées dans le cadre de la réévaluation comprenaient des données issues de la documentation publiée et des données communiquées par les titulaires, y compris les renseignements requis pour satisfaire aux conditions d'homologation en vertu de l'article 12 (CODO 8.5 et 9.2.4.3).

Par ailleurs, en 2016, l'ARLA a annoncé la mise en route d'un examen spécial des effets du thiaméthoxame sur les invertébrés aquatiques (Note de réévaluation REV2016-17, *Annonce d'examens spéciaux : Risques environnementaux potentiels pour les invertébrés aquatiques découlant de l'utilisation de la clothianidine et du thiaméthoxame*).

Santé Canada a mené une évaluation des risques du thiaméthoxame pour les insectes pollinisateurs ainsi qu'un examen spécial des effets du thiaméthoxame sur les invertébrés aquatiques. Un projet de décision de réévaluation et un projet de décision concernant l'examen spécial ont été publiés :

- PRVD2017-24, *Thiaméthoxame et préparations commerciales apparentées : réévaluation axée sur les insectes pollinisateurs*, qui résume l'évaluation scientifique des risques que pourrait poser le thiaméthoxame pour les insectes pollinisateurs au Canada et propose des mesures d'atténuation de ces risques;

- PSRD2018-02, *Examen spécial des risques du thiaméthoxame pour les invertébrés aquatiques : projet de décision aux fins de consultation*, qui résume l'évaluation scientifique des risques que pourrait poser le thiaméthoxame pour les invertébrés aquatiques au Canada et propose des mesures d'atténuation de ces risques.

Le projet de décision de réévaluation et le projet de décision concernant l'examen spécial ont une incidence sur le maintien de l'homologation des produits figurant dans le tableau 1 : c'est pourquoi l'abandon de certaines utilisations est proposé. Le maintien de l'homologation des produits figurant dans le tableau 1 et des CU 5, 13, 14 et 27 du principe actif de qualité technique thiaméthoxame dépendra des décisions finales prises à la suite de la réévaluation et de l'examen spécial du thiaméthoxame.

Projet de décision d'homologation du thiaméthoxame

En ce qui concerne les applications sur le feuillage et au sol du thiaméthoxame, l'ARLA de Santé Canada propose, conformément à l'article 8 de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, une homologation d'une durée de trois ans pour la vente et l'utilisation du principe actif de qualité technique thiaméthoxame et des préparations commerciales figurant dans le tableau 1. Les présentes consultations sont menées conformément à l'alinéa 28(1)*a*) ou 28(1)*c*) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* (veuillez consulter le tableau 1). Il importe de préciser que les consultations menées conformément à l'alinéa 28(1)*c*) ne sont pas assujetties au paragraphe 35(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

L'évaluation des renseignements scientifiques disponibles a fait ressortir ce qui suit :

- Dans le cas de la CU 5 (poivrons de serre), le produit a de la valeur et présente un risque acceptable pour la santé humaine et l'environnement s'il est utilisé conformément aux conditions d'homologation proposées, qui prévoient notamment la modification des étiquettes. Pour atténuer les risques possibles pour les insectes pollinisateurs et les invertébrés aquatiques, il est proposé d'apporter des modifications à l'homologation de la préparation commerciale.
- Dans le cas des CU 13, 14 et 27, pour la durée de l'homologation, les produits ont de la valeur et présentent un risque acceptable pour la santé humaine et l'environnement s'ils sont utilisés conformément aux conditions d'homologation proposées, qui prévoient notamment la modification des étiquettes. Pour atténuer les risques possibles pour les insectes pollinisateurs et les invertébrés aquatiques, il est proposé d'abandonner certaines utilisations et de modifier l'homologation des préparations commerciales.

Le maintien de l'homologation des produits figurant dans le tableau 1 dépendra des décisions finales prises à la suite de la réévaluation et de l'examen spécial du thiaméthoxame.

Avant de prendre une décision finale concernant l'homologation du thiaméthoxame, de l'insecticide Actara 25WG, de l'insecticide Actara 240SC et des préparations commerciales connexes, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent

document de consultation[6]. Elle publiera ensuite un document de décision d'homologation[7] concernant le thiaméthoxame, l'insecticide Actara 25WG, l'insecticide Actara 240SC et les préparations commerciales connexes, dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et la réponse de Santé Canada à ces commentaires. De plus, le public pourra, sur demande, consulter les données d'essai confidentielles mentionnées dans le présent document de consultation à la salle de lecture de l'ARLA (à Ottawa).

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation du thiaméthoxame portant sur le profil d'emploi initial ayant été autorisé pour les CU 13 et 14, tandis que l'Évaluation scientifique contient des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement, ainsi que sur la valeur du thiaméthoxame et des préparations commerciales, l'insecticide Actara 25WG et l'insecticide Actara 240SC. Pour obtenir des précisions sur les renseignements fournis dans le présent aperçu, veuillez consulter l'Évaluation scientifique du présent document de consultation. L'annexe II du présent document contient aussi de plus amples renseignements sur les extensions du profil d'emploi aux CU 5 et 27.

Période de validité des homologations conditionnelles

Pour mener à terme les consultations, on a prolongé la période de validité des produits figurant dans le tableau 1 jusqu'au 31 décembre 2020. Cette prolongation, qui est aussi applicable aux CU 5, 13, 14 et 27 du produit Thiaméthoxame technique (numéro d'homologation 26665), a été accordée en vertu du paragraphe 14(7)[8] de l'ancienne version du *Règlement sur les produits antiparasitaires* pour permettre la tenue d'une consultation sur les projets de décision d'homologation concernant ces produits.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables que présente l'utilisation des produits antiparasitaires pour les personnes et l'environnement. L'ARLA considère que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions proposées[9]. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[10] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur

---

6 « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

7 « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

8 DORS/2017-91, article 11.

9 « Risques acceptables », conformément au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

10 « Valeur », conformément au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; et *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

leur étiquette. Les conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette du produit en vue de réduire davantage les risques. Dans les cas où une décision prise à la suite d'un examen spécial ou d'une réévaluation a une incidence sur l'homologation d'un produit, la date d'entrée en vigueur de la modification ou de la révocation de l'homologation peut être reportée tant qu'il n'existe aucune solution de remplacement acceptable et que le niveau de risque est jugé acceptable[11].

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes d'évaluation des risques rigoureuses et modernes. Ces méthodes consistent notamment à examiner les caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (p. ex. les enfants) et des organismes présents dans l'environnement. Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes associées aux prévisions concernant les répercussions des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section sur les pesticides du site Web Canada.ca.

Qu'est-ce que le thiaméthoxame?

Le thiaméthoxame est le principe actif de l'insecticide Actara 25WG et de l'insecticide Actara 240SC, qui sont des produits à usage commercial. L'insecticide Actara 240SC est appliqué sur les pommes de terre au moyen d'équipement d'application en raie de semis. L'insecticide Actara 25WG est appliqué sur les fruits à pépins au moyen d'équipement d'application foliaire. Le thiaméthoxame traverse la surface foliaire et circule dans le système de translocation de la plante, atteignant les insectes par contact ou par ingestion.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées du thiaméthoxame peuvent-elles affecter la santé humaine?

Il est peu probable que les insecticides Actara 240SC et Actara 25WG, qui contiennent du thiaméthoxame, nuisent à la santé humaine s'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi de leur étiquette respective.

Il est possible d'être exposé au thiaméthoxame par le régime alimentaire (nourriture et eau) ainsi que par la manipulation et l'application des produits. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, deux facteurs importants sont pris en considération : la dose n'ayant aucun effet sur la santé des animaux de laboratoire et la dose à laquelle les gens sont susceptibles d'être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont établies de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (p. ex. les enfants et les mères qui allaitent). Pour cette raison, le sexe et le genre sont pris en considération dans l'évaluation des risques. Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet nocif chez les animaux de laboratoire sont considérées comme acceptables à des fins d'homologation.

---

[11] Paragraphe 21(3) de la Loi sur les produits antiparasitaires.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets sur la santé qui pourraient découler de divers degrés d'exposition à un produit chimique donné et de déterminer la dose à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets constatés chez les animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent beaucoup plus) aux doses auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque les produits contenant un pesticide sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette.

Chez les animaux de laboratoire, le principe actif de qualité technique thiaméthoxame, présentait une toxicité aigüe modérée par voie orale et une faible toxicité par voie cutanée et par inhalation. Il irritait très peu les yeux, n'irritait pas la peau et n'a provoqué aucune réaction allergique cutanée. Par conséquent, les mots indicateurs et la mention de danger « AVERTISSEMENT – POISON » doivent figurer sur son étiquette.

L'insecticide Actara 240SC présentait une faible toxicité aigüe par voie orale et par voie cutanée et une légère toxicité aigüe par inhalation. L'insecticide Actara 240SC était non irritant pour les yeux et légèrement irritant pour la peau. Il n'a provoqué aucune réaction allergique cutanée. Par conséquent, les mots indicateurs et la mention de danger « ATTENTION – POISON » doivent figurer sur l'étiquette du produit.

L'insecticide Actara 25WG présentait une faible toxicité aigüe par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Il était faiblement irritant pour les yeux et la peau. L'insecticide Actara 25WG n'a provoqué aucune réaction allergique cutanée. Par conséquent, les mots indicateurs et la mention de danger « ATTENTION – IRRITANT POUR LES YEUX » doivent figurer sur l'étiquette du produit.

Les effets sur la santé des animaux ayant reçu plusieurs doses de thiaméthoxame sur une longue période touchaient le foie, les reins, les testicules et le système nerveux. Rien n'indiquait que le thiaméthoxame endommage le matériel génétique, et il n'a pas causé de cancer chez le rat. Le thiaméthoxame a provoqué des tumeurs hépatiques chez la souris; il convient toutefois de souligner qu'il est peu probable que ce processus tumorigène survienne chez l'humain en raison des différences entre la souris et l'humain sur le plan du métabolisme. Dans les essais de toxicité pour la reproduction chez l'animal, des effets indésirables sur les spermatozoïdes et les testicules des descendants ont été constatés à des doses sa[illegible]ur les mères, indiquant que les petits sont plus sensibles au thiaméthoxame que les adultes. Dans des études supplémentaires où des animaux gravides ont été traités au thiaméthoxame, des réductions du poids du cerveau et des modifications des mesures cérébrales ont été observées chez les descendants à des doses ayant entraîné des effets minimes chez les mères, laissant entrevoir de nouveau une sensibilité chez les petits. L'évaluation des risques confère une protection contre les effets du thiaméthoxame, puisqu'elle guide la prise de mesures permettant de faire en sorte que les doses auxquelles les humains sont susceptibles d'être exposés soient bien inférieures à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets dans les essais sur les animaux.

Résidus dans l'eau et les aliments

Les risques associés à la consommation d'eau et d'aliments ne sont pas préoccupants.

Les estimations de la dose chronique globale ingérée par voie alimentaire (nourriture et eau potable) ont révélé que toutes les sous-populations, y compris les enfants de 1 à 2 ans, soit la sous-population qui ingérerait la plus grande quantité de thiaméthoxame par rapport au poids corporel, devraient être exposés à une dose inférieure à 27 % de la dose journalière admissible. D'après ces estimations, les risques liés à une exposition intermédiaire chronique au thiaméthoxame par le régime alimentaire ne sont préoccupants pour aucune sous-population.

Les estimations de la dose aigüe globale ingérée par voie alimentaire (nourriture et eau potable) ont révélé que toutes les sous-populations, y compris les enfants de 1 à 2 ans, soit la sous-population qui ingérerait la plus grande quantité de thiaméthoxame par rapport au poids corporel, devraient être exposés à une dose inférieure à 11 % de la dose aigüe de référence, ce qui n'est pas préoccupant pour la santé.

La *Loi sur les aliments et drogues* interdit la vente d'aliments falsifiés, c'est-à-dire d'aliments qui contiennent des concentrations résiduelles de pesticides supérieures à la limite maximale de résidus (LMR) établie. Les LMR pour les pesticides sont déterminées aux fins de l'application de la *Loi sur les aliments et drogues* par l'évaluation des données scientifiques requises en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Les aliments contenant des concentrations de résidus de pesticide inférieures à la LMR établie ne posent pas de risque inacceptable pour la santé.

Les essais sur les résidus de thiaméthoxame menés un peu partout au Canada par l'application de préparations commerciales sur les fruits à pépins et les pommes de terre ont permis de proposer des LMR pour les fruits à pépins et les pommes de terre.

Pour connaître les LMR de ce principe actif, veuillez consulter la base de données des LMR se trouvant à la page « Limites maximales de résidus pour pesticides » dans la section sur les pesticides du site Web Canada.ca.

Risques en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels

Les risques associés à l'exposition dans des milieux autres que professionnels ne sont pas jugés préoccupants lorsque le mode d'emploi figurant sur l'étiquette des produits est respecté.

Risques professionnels liés à la manipulation du thiaméthoxame

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque le thiaméthoxame est utilisé conformément au mode d'emploi proposé sur l'étiquette, lequel comprend des mesures de protection.

Les agriculteurs et les utilisateurs de pesticides qui mélangent, chargent ou appliquent l'insecticide Actara 240SC ou l'insecticide Actara 25WG, de même que les travailleurs agricoles qui pénètrent dans un champ fraîchement traité, peuvent subir une exposition directe au thiaméthoxame par contact cutané ou par inhalation de brouillards de pulvérisation. C'est

pourquoi l'étiquette de l'insecticide Actara 240SC précise que toute personne mélangeant ou chargeant le produit doit porter une chemise à manches longues, un pantalon, des gants résistants aux produits chimiques, des chaussettes et des bottes et que toute personne appliquant le produit doit porter une combinaison et des bottes. L'étiquette de l'insecticide Actara 25WG indique que toute personne mélangeant ou chargeant le produit doit porter une chemise à manches longues, un pantalon, des gants résistants aux produits chimiques, des chaussettes et des bottes et que toute personne appliquant le produit doit porter une chemise à manches longues, un pantalon, des chaussettes et des bottes. Compte tenu de ces mises en garde, des mesures de précaution et de la durée d'exposition énoncées sur l'étiquette, il a été déterminé que les risques pour les agriculteurs, les préposés à l'application et les travailleurs appelés à retourner dans les zones traitées ne sont pas préoccupants.

L'exposition occasionnelle devrait être largement inférieure à l'exposition subie par les travailleurs, et elle est considérée comme négligeable. Par conséquent, les risques sanitaires liés à l'exposition occasionnelle ne sont pas préoccupants.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque le thiaméthoxame est introduit dans l'environnement?

L'acceptabilité des risques pour les insectes pollinisateurs et les invertébrés aquatiques découlant des utilisations extérieures du thiaméthoxame n'a pas été établie. Par conséquent, des mesures d'atténuation, y compris l'abandon de certaines utilisations, ont été proposées.

Le thiaméthoxame peut pénétrer dans l'environnement après avoir été appliqué par pulvérisation foliaire ou par traitement du sol sur des plants de pommes de terre et des arbres porteurs de fruits à pépins pour lutter contre les insectes ravageurs, conformément au mode d'emploi initial décrit dans le document ERC2007-01. Le thiaméthoxame peut pénétrer dans le sol s'il est appliqué directement sur le sol, s'il se lessive dans le sol après avoir été pulvérisé sur le feuillage, ou s'il entre en contact avec le sol après avoir été pulvérisé sur des cultures. La période de persistance du thiaméthoxame dans le sol dépend de plusieurs facteurs, dont le type de sol. Dans certains champs, le thiaméthoxame peut persister suffisamment longtemps pour entraîner un phénomène de rémanence d'une saison de végétation à l'autre.

Les principaux produits formés lors de la dégradation microbienne du thiaméthoxame dans le sol sont le CGA 322704 (clothianidine, aussi un pesticide homologué) et le CGA 355190, qui peuvent tous deux persister dans le sol.

Le thiaméthoxame peut pénétrer dans les milieux aquatiques par dérive de pulvérisation ou par ruissellement. Dans l'eau, le thiaméthoxame devrait se dissiper relativement rapidement s'il est exposé à la lumière du soleil. En l'absence de lumière du soleil, le thiaméthoxame est dégradé plus lentement par des microbes. Par conséquent, le thiaméthoxame est modérément persistant dans les systèmes aquatiques.

Le CGA 322704 se dissipe aussi relativement rapidement s'il est exposé à la lumière du soleil, mais il est modérément persistant dans l'eau en l'absence de lumière du soleil. Le thiaméthoxame et le CGA 322704 (clothianidine), son produit de transformation dans le sol, peuvent aussi être s'infiltrer dans le sol par lessivage jusqu'aux eaux souterraines.

La toxicité du thiaméthoxame et de ses principaux produits de transformation pour les organismes terrestres et aquatiques est décrite dans les documents PRVD2017-24, ERC2007-01 et PSRD2018-02. Il existe des risques pour les insectes pollinisateurs, d'autres arthropodes utiles et les invertébrés aquatiques. Par conséquent, des mesures d'atténuation, y compris l'abandon de certaines utilisations, ont été proposées dans les documents PRVD2017-24 et PSRD2018-02.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur des insecticides Actara 25WG et Actara 240SC?

L'insecticide Actara 25WG est utilisé pour lutter contre plusieurs insectes nuisibles sur les pommes de terre, les pommes, les pommettes, les poires et les poires asiatiques, tandis que l'insecticide Actara 240SC est utilisé pour lutter contre les insectes nuisibles sur les pommes de terre.

L'insecticide Actara 240SC est appliqué dans la raie de semis pour lutter contre le doryphore de la pomme de terre, les pucerons et la cicadelle de la pomme de terre sur les pommes de terre. L'insecticide Actara 25WG, qui est appliqué par pulvérisation foliaire, est destiné à la lutte contre les mêmes insectes nuisibles sur les pommes de terre, ainsi que le charançon de la prune, la punaise de la molène, la mineuse marbrée du pommier et le puceron rose du pommier sur les pommes et les pommettes et le charançon de la prune et le psylle du poirier sur les poires et les poires orientales. Ces insectes sont des ravageurs importants de ces cultures. Ces produits présentent une valeur acceptable.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes des contenants de produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Comme les travailleurs peuvent être directement exposés au thiaméthoxame par contact cutané ou par inhalation de brouillards de pulvérisation, l'étiquette de l'insecticide Actara 240SC précise que toute personne mélangeant ou chargeant le produit doit porter une chemise à manches longues, un pantalon, des gants résistants aux produits chimiques, des chaussettes et des bottes et que toute personne appliquant le produit doit porter une combinaison et des bottes.

L'étiquette de l'insecticide Actara 25WG indique que toute personne mélangeant ou chargeant le produit doit porter une chemise à manches longues, un pantalon, des gants résistants aux produits chimiques, des chaussettes et des bottes et que toute personne appliquant le produit doit porter une chemise à manches longues, un pantalon, des chaussettes et des bottes.

Environnement

À la suite de la réévaluation des effets du thiaméthoxame sur les insectes pollinisateurs et de l'examen spécial concernant les invertébrés aquatiques, de nouvelles mesures d'atténuation des risques sont proposées pour l'étiquette des produits. Pour plus de renseignements, veuillez consulter les documents ci-dessous[12].

- Mesures de protection des insectes pollinisateurs exposés dans le document PRVD2017-24, *Thiaméthoxame et préparations commerciales apparentées : réévaluation axée sur les insectes pollinisateurs*.

- Mesures de protection des invertébrés aquatiques exposés dans le document PSRD2018-02, *Examen spécial des risques du thiaméthoxame pour les invertébrés aquatiques : projet de décision aux fins de consultation*.

Les mesures d'atténuation des risques et les autres conditions d'homologation proposées à la suite de la réévaluation des risques pour les insectes pollinisateurs et de l'examen spécial s'appliqueront aux préparations commerciales figurant dans le tableau 1. Par ailleurs, des zones tampons terrestres doivent être établies pour protéger les plantes terrestres non ciblées.

Conclusion

Les conditions d'homologation relatives à la présentation des renseignements supplémentaires requis en vertu de l'article 12 de la *Loi sur les produits antiparasitaires* à l'égard du thiaméthoxame et des préparations commerciales connexes figurant dans le tableau 1 ont été remplies. Pour réduire les risques possibles pour les insectes pollinisateurs et les invertébrés aquatiques, il est proposé d'apporter des modifications à l'homologation des préparations commerciales, y compris l'abandon de certaines utilisations.

L'ARLA de Santé Canada propose, en vertu de l'article 8 de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, une homologation d'une durée de trois ans pour la vente et l'utilisation du produit Thiaméthoxame technique (numéro d'homologation 27445) et des préparations commerciales figurant dans le tableau 1. Le maintien de l'homologation des CU 5, 13, 14 et 27 du thiaméthoxame dépendra des décisions finales prises à la suite de l'examen spécial portant sur les invertébrés aquatiques et de la réévaluation concernant les insectes pollinisateurs.

---

12 https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/pesticides-lutte-antiparasitaire/public/consultations.html

Prochaines étapes

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation du thiaméthoxame, de l'insecticide Actara 25WG, de l'insecticide Actara 240SC et des préparations commerciales connexes, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet du projet de décision pendant une période de 90 jours à compter de la date de publication du document. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation concernant le thiaméthoxame, l'insecticide Actara 25WG, l'insecticide Actara 240SC et les préparations commerciales connexes, dans lequel elle présentera sa décision, ses motifs, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

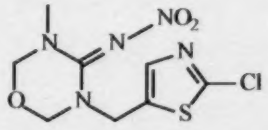
De plus, le public pourra, sur demande, consulter les données d'essai confidentielles mentionnées dans le présent document de consultation à la salle de lecture de l'ARLA (à Ottawa).

Évaluation scientifique

Thiaméthoxame

1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Identité du principe actif

Active substance	Thiaméthoxame
Utilité	Insecticide
Nom chimique	
1. **Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)**	**(*EZ*)-3-(2-chloro-1,3-thiazol-5-ylméthyl)-5-méthyl-1,3,5-oxadiazinan-4-ylidène(nitro)amine**
2. **Chemical Abstracts Service (CAS)**	**3-[(2-chloro-5-thiazolyl)méthyl]tétrahydro-5-méthyl-*N*-nitro-4*H*-1,3,5-oxadiazin-4-imine**
Numéro CAS	**153719-23-4**
Formule moléculaire	**$C_8H_{10}ClN_5O_3S$**
Masse moléculaire	**291,7**
Formule développée	

Pureté du principe actif 99,1 %

1.2 Propriétés physico-chimiques du principe actif et de la préparation commerciale

Produit technique — Thiaméthoxame technique

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Blanc cassé, poudre fine
Odeur	Inodore
Point de fusion	139,1 °C
Point ou plage d'ébullition	Sans objet. Le produit est à l'état solide.
Densité	$1,57 \times 10^3$ kg/m^3
Pression de vapeur à 20 °C	$2,7 \times 10^{-9}$ Pa

Propriété	Résultat
Spectre d'absorption ultraviolet (UV)-visible	Aucune absorption importante aux longueurs d'onde supérieures à 300 nanomètres dans les solutions neutres, acides et basiques
Solubilité dans l'eau à 20 °C	4,1 g/L
Solubilité dans les solvants organiques à 20 °C	Solvant — Solubilité (g/100 mL) dichlorométhane — 11 acétone — 4,8 méthanol — 1,3 acétate d'éthyle — 0,7 toluène — 0,068 octanol — 0,062 hexane — < 0,0001
Coefficient de partage *n*-octanol–eau (K_{oe})	log K_{oe} = -0,13 ± 0,0017 à 25 °C
Constante de dissociation (pK_a)	Aucune dissociation dans la plage de pH de 2 à 12.
Stabilité (température, métal)	Aucun effet thermique (pic) observé, de la température ambiante au point de fusion de la substance. Le principe actif de qualité technique ne subit aucun changement lorsqu'il est mis en contact avec du métal (acier inoxydable, acier moulé, étain et aluminium) ou des ions métalliques (Zn^{+2}, Al^{+3}, Cu^{+2} et Fe^{+2}).

Préparation commerciale — Insecticide Actara 240SC

Propriété	Résultat
Couleur	Beige foncé
Odeur	Aromatique
État physique	Liquide
Type de formulation	Suspension
Concentration indiquée sur l'étiquette	240 g/L
Description du contenant	Polyéthylène haute densité
Masse volumique	1,113 g/mL à 20 °C
pH en dispersion aqueuse à 1 %	5,6 (solution aqueuse à 1 %)
Pouvoir oxydant ou réducteur	Le produit n'a pas de propriétés oxydantes ou réductrices.
Stabilité à l'entreposage	Le produit s'est révélé stable à la température ambiante pendant une période d'entreposage d'au moins trois ans.

Propriété	Résultat
Caractéristiques de corrosion	Une évaluation physique du système à l'essai n'a fait ressortir aucune modification physique de la substance à l'essai ni des contenants.
Explosibilité	Le produit n'a pas de propriétés explosives.

Préparation commerciale — Insecticide Actara 25WG

Propriété	Résultat
Couleur	Brun clair
Odeur	Odeur de moisi
État physique	Solide
Type de formulation	Granulés mouillables
Concentration indiquée sur l'étiquette	25 %
Description du contenant	Polyéthylène haute densité
Masse volumique	0,47 g/mL à 20 °C
pH en dispersion aqueuse à 1 %	7 à 11 (solution aqueuse à 1 % à 25 °C)
Pouvoir oxydant ou réducteur	Le produit n'a pas de propriétés oxydantes ou réductrices.
Stabilité à l'entreposage	Le produit s'est révélé stable à la température ambiante pendant une période d'entreposage d'au moins trois ans.
Caractéristiques de corrosion	Aucun changement physique n'a été observé dans le contenant d'essai (en polyéthylène haute densité) après une période d'entreposage d'au moins trois mois.
Explosibilité	Les résultats des essais montrent que le produit n'est pas explosif.

1.3 Mode d'emploi

Insecticide Actara 25WG

L'insecticide Actara 25WG est appliqué par pulvérisation foliaire. Il peut être appliqué deux fois par an à raison de 105 g/ha, avec un intervalle de 7 à 10 jours entre chaque application, pour lutter contre le doryphore de la pomme de terre, les pucerons et la cicadelle de la pomme de terre sur les pommes de terre. Dans le cas des pommes et des pommettes, il est appliqué jusqu'à trois fois par an à raison de 315 à 385 g/ha pour lutter contre le charançon de la prune et la punaise de la molène, de 315 g/ha pour lutter contre la mineuse marbrée du pommier, et de 160 g/ha pour lutter contre le puceron rose du pommier.

Enfin, sur les poires et les poires asiatiques, il est appliqué jusqu'à deux fois par an à raison de 315 à 385 g/ha pour lutter contre le charançon de la prune et le psylle du poirier.

Insecticide Actara 240SC

L'insecticide Actara 240SC est appliqué dans la raie de semis de pommes de terre à raison de 3,4 à 4,4 mL/100 m pour lutter contre le doryphore de la pomme de terre, les pucerons et la cicadelle de la pomme de terre.

1.4 Mode d'action

Le thiaméthoxame est un insecticide de la famille des néonicotinoïdes qui appartient au groupe de mode d'action 4A de l'Insecticide Resistance Action Committee. Il s'attaque aux nerfs des insectes et agit comme un agoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. Le thiaméthoxame est surtout actif par ingestion. Il se déplace dans le xylème des plantes, exerçant une activité systémique après avoir été absorbé par les racines, mais il présente uniquement une activité translaminaire s'il est utilisé en application foliaire.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse du principe actif

Les méthodes fournies pour l'analyse du principe actif et des impuretés présentes dans le produit de qualité technique ont été validées et jugées acceptables comme méthodes de dosage.

2.2 Méthode d'analyse de la préparation

La méthode fournie pour l'analyse du principe actif dans la préparation a été validée et jugée acceptable comme méthode d'analyse aux fins de l'application de la loi.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

Des méthodes de détection par chromatographie en phase liquide à haute performance avec détection UV ou par spectrométrie de masse (CPLHP-UV ou SM; méthode AG-675 dans les matrices végétales et animales) ont été mises au point aux fins de la collecte de données et de l'application de la loi. Ces méthodes satisfont aux exigences en matière de spécificité, d'exactitude et de précision à leurs limites de quantification respectives. Des taux de récupération acceptables (de 70 à 120 %) ont été obtenus dans les matrices végétales et animales. Les méthodes de vérification réglementaire proposées ont été validées par un laboratoire indépendant sur des matrices végétales et animales. Des taux d'extraction adéquats ont également été obtenus avec des échantillons radiomarqués de matrices végétales et animales.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Résumé toxicologique

Le thiaméthoxame est un insecticide à large spectre de la famille des néonicotinoïdes qui contient de la nitroguanidine. Son mode d'action pesticide consiste à perturber les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine du système nerveux des insectes. L'affinité du thiaméthoxame pour les récepteurs nicotiniques est moins élevée chez les vertébrés que chez les insectes. Un

examen détaillé de la base de données toxicologiques sur le thiaméthoxame a été effectué. Cette base de données est complète; elle comprend toutes les études toxicologiques actuellement exigées aux fins de l'évaluation des risques. Par ailleurs, une série d'études spéciales ont été menées pour approfondir l'étiologie des tumeurs hépatiques dans l'étude d'oncogénicité chez la souris.

Les études dans la base de données ont été réalisées conformément aux protocoles d'essai et aux bonnes pratiques de laboratoire actuellement reconnus à l'échelle internationale. La qualité scientifique des données est élevée, et la base de données est jugée adéquate pour caractériser les risques pour la santé qui pourraient être associés au thiaméthoxame.

Des études toxicocinétiques ont été menées sur des rats et des souris traités par du thiaméthoxame radiomarqué au ^{14}C sur le cycle oxadiazine ou thiazole, principalement par le régime alimentaire ou par gavage; ces études portaient sur un éventail de doses et de périodes de traitement. Les études comprenaient des études comparatives du métabolisme chez le rat et la souris, qui s'intéressaient au profil des métabolites dans le sang des deux espèces à la suite d'une exposition de longue durée par le régime alimentaire.

L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du thiaméthoxame étaient indépendants du sexe, de la dose, des traitements préalables et de la position du marqueur radioactif. Le thiaméthoxame a été rapidement absorbé et éliminé tant chez le rat que chez la souris. Les concentrations sanguines de la radioactivité ont atteint leur valeur maximale entre une et six heures après l'administration de la dose chez le rat et après 0,5 heure chez la souris. La demi-vie d'élimination de la radioactivité dans le sang était de 3 et 4 heures chez le rat et la souris, respectivement. Chez la souris, environ 72 % de la dose administrée (DA) a été éliminée dans l'urine et 19 %, dans les excréments. Chez le rat, plus de 84 % de la DA a été éliminée dans l'urine et moins de 6 %, dans les excréments. L'élimination par l'air expiré était négligeable chez les deux espèces.

La radioactivité était largement diffusée dans les tissus. Les concentrations les plus élevées chez le rat ont été détectées dans les muscles squelettiques dans les huit heures ayant suivi l'administration de la dose. Les concentrations de résidus dans les tissus de rat sept jours après l'administration de la dose étaient très faibles (< 1 % de la DA), et les valeurs les plus élevées ont été mesurées dans le foie. Chez la souris, les concentrations les plus importantes de résidus 72 heures après l'administration de la dose ont été observées dans le foie, mais la radioactivité totale dans le corps était inférieure à 1 % de la DA.

Les principales voies métaboliques du thiaméthoxame chez le rat et la souris sont la perte oxydative du cycle oxadiazine menant à la formation du CGA 322704 (aussi appelé clothianidine) et la *N*-déméthylation oxydative menant à la formation du CGA 330050. La métabolisation additionnelle de ces deux métabolites entraîne la formation de l'autre métabolite principal, à savoir le CGA 265307. Le thiaméthoxame inchangé a constitué le principal composant dans les échantillons de sang (78 % chez la souris, 82 % chez le rat). Chez la souris, les concentrations de CGA 322704, de CGA 265307 et de CGA 330050 détectées dans le sang étaient comparables (10-15 %). Chez le rat, le CGA 322704 a été détecté dans le sang (16 %), et le CGA 265307 a été observé à l'état de traces (0,3 %). Le CGA 330050 n'a pas été détecté dans

le sang de rat. Seulement trois métabolites urinaires étaient présents à des concentrations supérieures à 1 % de la DA chez le rat. Le thiaméthoxame représentait de 69 à 83 % de la DA chez le rat (31-44 % chez la souris); le CGA 322704 était le principal métabolite urinaire tant chez le rat (5-13 % de la DA) que chez la souris (8-12 % de la DA). Le CGA 265307 représentait au plus 2 % de la DA chez le rat et de 9 à 18 % de la DA chez la souris. Le tableau 2 de l'annexe I présente les métabolites principaux chez le rat et la souris.

Les concentrations du CGA 265307 étaient environ 22 fois supérieures dans le plasma de souris que dans le plasma de rat après une semaine d'exposition au thiaméthoxame par le régime alimentaire. Après dix semaines d'exposition par le régime alimentaire, les concertrations du CGA 265307 dans le plasma de souris étaient environ 3,6 fois plus élevées qu'après la première semaine, ce qui laisse supposer l'induction de voies métaboliques. Inversement, dans le plasma de rat, les concentrations ont diminué à mesure que l'exposition se prolongeait. Ainsi, les concentrations plasmatiques du CGA 265307 étaient jusqu'à 140 fois plus élevées chez la souris que chez le rat. En ce qui concerne les concentrations plasmatiques du CGA 330050, elles étaient jusqu'à 15 fois plus élevées dans le plasma de souris que dans le plasma de rat au fil de la période d'exposition de 10 semaines. Cette différence importante entre le rat et la souris sur le plan du métabolisme peut se traduire par des effets toxiques différents à long terme.

Des études in vitro ayant utilisé des fractions hépatiques provenant de préparations de tissus de rat, de souris et d'humain ont montré que, selon la voie métabolique (soit la perte oxydative du cycle oxadiazine menant à la formation du CGA 322704, soit la *N*-déméthylation oxydative menant à la formation du CGA 330050), la vitesse du métabolisme dans le foie de souris était 54 fois (par le CGA 322704) et 87 fois (par le CGA 330050) plus grande que dans le foie de rat, et 371 fois et 238 fois plus grande, respectivement, que dans le foie humain.

Dans les études de toxicité aigüe, le thiaméthoxame de qualité technique s'est révélé légèrement toxique chez le rat et modérément toxique chez la souris par la voie orale; il était faiblement toxique chez le rat par la voie cutanée et par inhalation. Le thiaméthoxame était très peu irritant pour les yeux et non irritant pour la peau chez le lapin. Il n'était pas sensibilisant dans un test de maximisation réalisé chez le cobaye. Le CGA 322704 s'est révélé faiblement toxique en doses aigües par voie orale chez le rat.

L'insecticide Actara 240SC a présenté une faible toxicité par voie orale chez le rat et par voie cutanée chez le lapin. Il était aussi légèrement toxique en doses aigües par inhalation chez le rat. L'insecticide 240SC était non irritant pour les yeux et légèrement irritant pour la peau chez le lapin. Il n'était pas un sensibilisant cutané chez le cobaye selon le test de Buehler.

L'insecticide Actara 25WG a présenté une faible toxicité par voie orale et par inhalation chez le rat et une faible toxicité par voie cutanée chez le lapin. Il était peu irritant pour les yeux et légèrement irritant pour la peau chez le lapin. L'insecticide Actara 25WG n'était pas un sensibilisant cutané chez le cobaye selon le test de Buehler.

Dans les études de toxicité à doses répétées par le régime alimentaire de courte et longue durées décrites dans les lignes directrices, les principaux organes cibles de la toxicité du thiaméthoxame étaient les reins (rat), le foie (rat, souris, chien) et les testicules (chien). Les rats mâles étaient

plus sensibles que les rats femelles aux effets du thiaméthoxame sur les reins. Les effets sur cet organe étaient les suivants : altérations hyalines de l'épithélium des tubules rénaux, prolifération des basophiles dans les tubules rénaux, dilatation du bassinet du rein et augmentation du poids des organes. Les altérations hyalines observées dans les tubules contournés proximaux des reins des rats mâles ont été attribuées à l'accumulation de l'α2u-globuline, protéine propre aux rats mâles. Les résultats de l'examen immunohistochimique des tissus rénaux de rats ayant subi des expositions de courte durée et de longue durée par le régime alimentaire ont fait ressortir une accumulation accrue de l'α2u-globuline chez les rats mâles ayant reçu du thiaméthoxame. Aucune observation semblable n'a été faite chez les femelles traitées par du thiaméthoxame ni chez les animaux témoins de l'un ou l'autre des sexes. Il importe néanmoins de noter que les altérations hyalines, qui consistaient en la formation de gouttelettes éosinophiles dans le cytoplasme des tubules contournés proximaux, ont été constatées chez une femelle de la génération F_1 traitée par la dose maximale dans une des études de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire menées sur deux générations. Par ailleurs, d'autres effets toxiques pour les reins ont été observés chez les rats femelles dans les études de toxicité à doses répétées par le régime alimentaire, à savoir des lésions tubulaires chroniques et la néphrocalcinose.

Des effets toxiques pour le foie, à savoir l'hypertrophie hépatocellulaire, l'augmentation du poids du foie et des modifications connexes des paramètres biochimiques cliniques, ont aussi été observés chez le rat, mais à des doses plus élevées que celles ayant provoqué des effets toxiques pour les reins. Chez la souris, les pathologies du foie étaient les suivantes : hypertrophie hépatocellulaire, nécrose d'hépatocytes individuels, infiltration de lymphocytes, pigmentation des cellules de Kupffer et hyperplasie. Les souris mâles étaient légèrement plus vulnérables que les souris femelles aux effets toxiques pour le foie. Chez le chien, on a constaté l'accumulation de pigments dans les cellules de Kupffer du foie ainsi que des modifications des paramètres biochimiques cliniques du foie.

Les effets sur les testicules de chien ont constitué une observation notable à la suite de l'administration de doses répétées par le régime alimentaire. Dans l'étude de toxicité de 90 jours, la diminution marquée de la consommation alimentaire et la perte de poids corporel résultante ont nécessité l'abandon du traitement pendant 7 jours et l'administration de doses plus faibles lors de la reprise du traitement. Les animaux de ce groupe ont présenté une diminution du poids des testicules, une réduction de la spermatogenèse et une incidence minime à modérée de cellules spermatiques géantes dans les testicules. Une atrophie des tubes séminifères a été constatée chez un mâle traité par la dose maximale. D'autres chiens mâles ont présenté une atrophie des tubes séminifères et une diminution du poids des testicules à une dose plus faible après avoir été exposés au thiaméthoxame pendant 12 mois.

En plus des effets sur les reins, le foie et les testicules décrits ci-dessus, des changements ont été constatés dans d'autres organes chez les animaux exposés de façon répétée aux doses les plus élevées par le régime alimentaire, notamment une diminution du poids des ovaires et une atrophie des ovaires chez la souris dans l'étude de toxicité de 90 jours et une diminution du poids des ovaires associée à un retard de la maturation des ovaires chez le chien dans l'étude de toxicité de 90 jours. Des augmentations du poids des surrénales et de la thyroïde ont aussi été constatées aux doses les plus élevées dans les études à doses répétées chez le rat.

Une étude de toxicité cutanée à doses répétées chez le rat a fait ressortir une toxicité systémique (foie, reins) qui correspondait aux observations des études de toxicité par voie orale chez le rat. À la dose maximale, des lésions chroniques des tubules rénaux ont été constatées chez les femelles, tandis que les changements notés chez les mâles étaient des altérations hyalines de l'épithélium des tubules rénaux. À la dose inférieure suivante, une toxicité pour le foie a été observée uniquement chez les femelles. Ces résultats montrent que les femelles sont plus sensibles que les mâles aux expositions cutanées.

Aucun signe de génotoxicité n'est ressorti dans une série d'études de génotoxicité du thiaméthoxame in vitro et in vivo. Les expositions par le régime alimentaire répétées sur une longue période n'ont provoqué aucun signe d'oncogénicité chez le rat. Toutefois, comme le poids corporel des mâles traités par le thiaméthoxame est resté inchangé dans l'étude de longue durée chez le rat, il est possible que les animaux aient pu tolérer des doses plus élevées. Cela dit, des signes de toxicité systémique ont été enregistrés chez les mâles, notamment une néphropathie chronique et une infiltration de lymphocytes dans les reins. Des diminutions de la prise de poids corporel, des lésions chroniques des tubules rénaux et des foyers d'altération cellulaire dans le foie ont été constatés chez les femelles traitées par la dose maximale.

Les expositions de longue durée par le régime alimentaire se sont traduites par l'augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques bénignes et malignes chez les souris tant mâles que femelles. L'incidence des adénomes hépatocellulaires a augmenté ($p < 0,01$ en paires) chez les deux sexes aux deux doses les plus élevées. Une augmentation ($p < 0,05$) a aussi été constatée chez les femelles exposées à la dose inférieure suivante. Cette dose a aussi été associée à une incidence accrue des adénomes chez les mâles comparativement aux témoins concomitants; cependant, cet écart n'était pas statistiquement significatif, se situant plutôt à l'intérieur des limites des données sur les témoins historiques. En ce qui concerne les carcinomes hépatocellulaires, l'incidence a augmenté ($p < 0,01$) chez les deux sexes à la dose la plus élevée. À la dose inférieure suivante, chez les mâles, l'incidence des carcinomes était accrue ($p < 0,05$), mais restait à l'intérieur des limites des données sur les témoins historiques; chez les femelles, l'incidence ne différait pas de façon statistiquement significative de celle des témoins concomitants, mais elle dépassait la limite supérieure des données sur les témoins historiques. L'incidence combinée chez les deux sexes des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires était accrue de façon significative ($p < 0,01$) aux deux doses les plus élevées. Il n'y avait pas de données disponibles sur l'incidence combinée chez les témoins historiques. À la dose inférieure suivante, l'incidence combinée chez les femelles était accrue de façon significative ($p < 0,05$); l'incidence chez les mâles était légèrement supérieure à celle chez les témoins concomitants, mais pas de façon statistiquement significative. La hausse observée chez les femelles était largement due aux adénomes, car aucun carcinome n'a été enregistré à cette dose. Le traitement par le thiaméthoxame s'est traduit par l'augmentation du nombre d'animaux présentant plusieurs tumeurs hépatiques; cependant, les tumeurs n'ont eu aucun impact sur la survie du groupe. Les résultats de cette étude indiquent que le thiaméthoxame a provoqué des tumeurs hépatiques uniquement à des doses ayant entraîné des signes évidents de toxicité hépatique.

Il est proposé que le thiaméthoxame provoque des tumeurs hépatiques chez la souris par des mécanismes de cytotoxicité et de mort cellulaire, lesquels accroissent la réplication des cellules et, au bout du compte, la formation de tumeurs. Une série d'études spéciales ont été menées sur

l'étiologie des tumeurs hépatiques chez la souris. Ces études spéciales visaient notamment à comparer le métabolisme chez la souris et le rat, ainsi qu'à comparer in vitro le métabolisme du thiaméthoxame par des préparations microsomiques de foie de souris, de rat et d'humain (comme expliqué précédemment). Les études s'intéressaient également aux modifications histologiques et biochimiques chez la souris et le rat. Les études approfondies visaient des rats et des souris ayant reçu par le régime alimentaire, pendant des périodes pouvant aller jusqu'à 50 semaines, des doses correspondant aux doses tumorigènes chez la souris. La baisse du cholestérol, considérée comme un indicateur précoce de la perturbation du foie chez la souris, a été constatée dès le jour 7 dans les études de toxicité par le régime alimentaire. À la lumière de cette observation, une étude comparative d'hépatotoxicité a été présentée sur des souris sevrées et adultes exposées par le régime alimentaire pendant 7 jours. Cette étude visait à déterminer la sensibilité des souris sevrées et adultes aux effets hypocholestérolémiants du thiaméthoxame. L'hépatotoxicité des métabolites principaux (CGA322704, CGA265307 et CGA330050) a aussi été comparée à celle du thiaméthoxame dans les études de toxicité par le régime alimentaire chez le rat et la souris.

Cette série d'études spéciales a fait ressortir un effet clair de la dose et de la durée du traitement sur les modifications hépatiques chez la souris. Plus spécifiquement, elles appuyaient l'existence de la chaîne d'évènements suivante : perturbation de l'homéostasie cellulaire, hépatotoxicité, mort des hépatocytes, et prolifération cellulaire compensatoire. Les effets chez la souris observés au début du traitement comprenaient la baisse du cholestérol et des protéines sériques (après une semaine d'exposition par le régime alimentaire) de même que l'élévation de l'alanine aminotransférase (après 10 semaines d'exposition par le régime alimentaire). L'hypertrophie, la nécrose et l'apoptose des hépatocytes ont été observées plus tard chez la souris, à compter de la semaine 10, tandis que l'infiltration cellulaire inflammatoire et l'élévation de l'aspartate aminotransférase (AST) ont été notées à compter de la semaine 20. Une élévation de l'index mitotique a été observée chez la souris après 40 semaines d'exposition. Les doses les plus élevées ont été associées à des hausses du taux hépatique moyen de glutathion réduit et oxydé. Le traitement par le thiaméthoxame a stimulé l'activité γ-glutamylcystéine synthétase et glutathion S-transférase dans les foies de souris. Le thiaméthoxame peut donc être considéré comme un inducteur modéré des enzymes hépatiques responsables du métabolisme des xénobiotiques de phase II chez la souris. Des effets au niveau du foie ont été constatés dans deux souches de souris (Tif:MAGf et CD-1), ce qui porte à croire que la toxicité n'est pas propre à une souche. La toxicité a varié en fonction du temps et de la dose chez la souris, mais non chez le rat; des études semblables n'ont fait ressortir aucun effet indésirable sur les paramètres biochimiques et histopathologiques ni aucune augmentation de l'induction enzymatique ni de la réplication des cellules. Ces différences entre le rat et la souris sur le plan de la toxicité pour le foie laissent entrevoir des différences dans le métabolisme du thiaméthoxame entre ces espèces.

Les études mentionnées précédemment ont confirmé les différences entre le rat et la souris sur le plan de la production des métabolites CGA 265307 et CGA 330050; au fil du temps, la souris présente une augmentation du métabolisme entraînant des concentrations élevées de CGA 265307 et de CGA 330050, tandis que le rat présente une réduction du métabolisme. Les données in vitro ont fait ressortir une différence semblable, le taux de conversion étant beaucoup plus élevé dans les foies de souris que dans les fractions hépatiques de rat. Le taux de conversion était encore plus faible dans le foie humain que dans le foie de rat, indiquant que le métabolisme du thiaméthoxame en ses métabolites principaux serait encore moins important chez l'humain.

Les métabolites CGA 322704 et CGA 265307 n'ont entraîné aucun signe d'hépatotoxicité chez la souris ni le rat. Le CGA 330050 a provoqué un spectre de signes d'hépatotoxicité semblables à ceux associés au thiaméthoxame chez les souris ayant subi des expositions répétées par le régime alimentaire : baisse du cholestérol et des protéines sériques, augmentation de l'hypertrophie, de la nécrose et de l'apoptose des hépatocytes, et infiltration cellulaire inflammatoire. Les effets hépatiques chez les rats ayant ingéré le CGA 330050 étaient limités aux enzymes hépatiques, évoquant une absence de toxicité pour le foie. Combinés aux différences de métabolisme résumées ci-dessus, ces résultats portent à croire que le CGA 330050 contribue considérablement à l'hépatotoxicité du thiaméthoxame chez la souris. Le CGA 265307 pourrait aussi contribuer à l'hépatotoxicité chez les souris traitées par le thiaméthoxame : bien qu'il n'ait causé aucune toxicité pour le foie chez le rat ou la souris, il a inhibé l'activité de l'oxyde nitrique synthase inductible. L'oxyde nitrique produit par cette enzyme intervient dans la régulation du foie en réduisant les effets indésirables du facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα) libéré par les cellules endothéliales en réponse à l'hépatotoxicité de produits chimiques. Cela signifie que l'inhibition de ces enzymes pourrait avoir exacerbé les effets du métabolite hépatotoxique CGA 330050. Dans l'étude comparative sur les souris sevrées et adultes, les concentrations plasmatiques du thiaméthoxame et des métabolites CGA 322704, CGA 265307 et CGA 330050 étaient jusqu'à deux fois plus élevées chez les souris sevrées que chez les souris adultes. Les caractéristiques du métabolisme et le rapport des métabolites entre eux et avec le thiaméthoxame étaient semblables dans les deux groupes d'âge. Bien que les concentrations plasmatiques maximales aient été plus élevées chez les souris sevrées que chez les souris adultes, les réductions du cholestérol plasmatique et les modifications morphologiques du foie (augmentation de la vacuolisation des hépatocytes centrolobulaires et diminution de l'éosinophilie) étaient moins importantes chez les souris sevrées que chez les souris adultes. Les souris sevrées étaient aussi au moins deux fois moins nombreuses que les souris adultes à présenter une baisse du cholestérol dans l'intervalle de doses à l'étude.

L'ensemble des données probantes porte à croire que la réponse tumorigène observée dans les foies de souris s'expliquerait par le fait que, comparativement à l'humain et au rat, la souris peut métaboliser davantage le thiaméthoxame en un métabolite hépatotoxique. Il a donc été déterminé d'utiliser une approche avec seuil pour l'évaluation du risque de cancer.

Les études de toxicité du thiaméthoxame pour le développement menées sur des rats et des lapins traités par gavage n'ont révélé aucun signe de sensibilité chez les petits. En ce qui concerne le rat, des diminutions du poids corporel des fœtus et des augmentations des anomalies squelettiques (asymétrie de la 6^{e} sternèbre, ossification irrégulière de l'os occipital) ont été constatées à une dose ayant entraîné des diminutions du poids corporel et des signes cliniques de toxicité chez les mères. Les résultats de l'étude chez le lapin étaient semblables : diminution du poids corporel des fœtus et légère hausse de l'incidence des anomalies du squelette des fœtus (sternèbres fusionnées ou asymétriques). Les anomalies du squelette chez le lapin étaient accrues uniquement dans les fœtus, et leur incidence ne dépassait que légèrement la limite supérieure des valeurs des témoins historiques. Une toxicité maternelle a été constatée à la même dose : elle était caractérisée par une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire, des hémorragies utérines, des pertes post-implantation et la mort.

Il existait aussi deux études de toxicité pour la reproduction sur deux générations pour lesquelles des rats ont reçu du thiaméthoxame par le régime alimentaire. Aucune des deux études n'a révélé d'effet sur l'accouplement, la gestation ou la fertilité. La première étude, qui portait sur deux portées par génération, a fait ressortir une toxicité pour les reins chez les parents mâles, ce qui allait dans le sens des résultats des études de courte durée. Des altérations hyalines au niveau des reins ont été constatées chez une mère de la génération F_1 traitée par la dose maximale : cette observation allait à l'encontre de l'hypothèse selon laquelle les effets observés chez les rats mâles dans de nombreuses autres études de la base de données étaient dus à l'accumulation de l'α2u-globuline dans les tubules contournés proximaux. Des diminutions du poids corporel et de la prise de poids corporel ont été observées chez les petits durant la période postnatale aux doses toxiques pour les parents mâles. En ce qui concerne la toxicité pour la reproduction, l'incidence et la gravité de l'atrophie des tubes séminifères ont augmenté dans la génération F_1 en l'absence de toxicité systémique chez les parents, indiquant une sensibilité possible chez les petits. La génération F_0 ne présentait pas cette atrophie, qui n'a pas non plus été signalée dans les études de courte durée ni les études de toxicité chronique. Dans cette étude de toxicité pour la reproduction, la motilité des spermatozoïdes était réduite à toutes les doses dans les deux générations; cependant, cette observation est équivoque, étant donné l'absence de relation dose-réponse claire, la grande variabilité des données et l'absence d'effet sur la numération et la morphologie des spermatozoïdes. Une étude complémentaire distincte a été réalisée pour approfondir cette observation. Bien que les résultats de celle-ci indiquent qu'une erreur technique est vraisemblablement à l'origine de la motilité réduite des spermatozoïdes dans l'étude sur deux générations, l'étude visait uniquement les animaux de la génération F_0, si bien qu'aucune donnée sur la motilité des spermatozoïdes des animaux de la génération F_1 n'est disponible. Par conséquent, aucune conclusion ne peut être établie au sujet de l'association possible entre les observations concernant les spermatozoïdes et l'atrophie des tubes séminifères constatée chez les animaux de la génération F_1 dans cette étude. Il importe de préciser qu'une atrophie des tubes séminifères a été notée chez des chiens adultes dans les études de toxicité de 90 jours et de 12 mois.

Une seconde étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations utilisant les mêmes doses que la première étude a été réalisée. Les effets chez les animaux parents étaient les suivants : diminution du poids corporel, pathologie rénale (mâles) et modification du poids de plusieurs organes, notamment augmentation du poids des reins (mâles) et diminution du poids de l'hypophyse (femelles). Une toxicité pour les descendants a été constatée à une dose plus élevée : elle s'est traduite par des mortalités chez les petits durant les semaines postnatales 3 et 4 ainsi que par la diminution du poids des portées et un léger retard de séparation du prépuce. Du point de vue de la toxicité pour la reproduction, les testicules ont encore constitué le principal siège des effets observés, en l'occurrence une très légère destruction ou désorganisation des cellules germinales et une vacuolisation des cellules de Sertoli (génération F_1) à la dose maximale. Quant à la motilité des spermatozoïdes, des réductions ont été constatées (générations F_0 et F_1), mais uniquement à la dose maximale. À la dose inférieure suivante, qui était aussi toxique pour les animaux parents (effets sur les reins chez les mâles, diminution du poids de l'hypophyse chez les femelles), le poids des testicules était réduit (génération F_1). La numération des spermatozoïdes a diminué chez les mâles de la génération F_1 à une dose qui n'était pas toxique pour les animaux parents; comme ces effets ont été observés uniquement après une exposition in utero et postnatale, cette étude démontre la sensibilité des petits.

Dans une étude de neurotoxicité aigüe, des rats exposés par gavage au thiaméthoxame ont présenté des altérations dans la batterie d'observations fonctionnelles et dans les paramètres de l'activité locomotrice. Ces altérations comprenaient l'affaissement de la paupière supérieure, l'augmentation de la force de préhension des membres antérieurs et la diminution de l'activité locomotrice. Une dose plus élevée a provoqué des signes de toxicité plus marqués : mortalité, tonus anormal, ptosis, difficulté respiratoire, tremblements, position accroupie, démarche altérée, et atterrissage non coordonné lors du test de réflexe de redressement. Aucun signe de toxicité n'a été signalé dans une étude de neurotoxicité à doses répétées par le régime alimentaire chez le rat. Aucune neurohistopathologie n'a été observée dans l'étude de neurotoxicité aigüe ni dans l'étude de neurotoxicité à doses répétées. Une étude de neurotoxicité pour le développement par le régime alimentaire chez le rat était disponible. Dans cette étude, les observations liées au traitement concernaient uniquement la dose maximale. Des diminutions de la consommation alimentaire et de légères diminutions du poids corporel et de la prise de poids corporel ont été notées chez les femelles durant les périodes de gestation et de lactation. La toxicité pour les descendants à la dose maximale consistait en une diminution du poids corporel tout au long des périodes qui précédaient et suivaient le sevrage ainsi qu'en un retard de la maturation sexuelle chez les mâles. Il n'a pas été possible de déterminer les changements liés au traitement en raison de la forte variabilité des données sur la maturation sexuelle chez les femelles. À la dose maximale, on a constaté une diminution du poids du cerveau chez les descendants (mâles, jours postnataux [JPN] 12 et 63; femelles, JPN 12). Des changements dans les mesures morphométriques du cerveau ont aussi été observés chez les animaux traités par la dose maximale le JPN 12 et à la fin de l'étude. Le JPN 12, les mâles présentaient un amincissement de la couche moléculaire du cervelet et une diminution de la longueur du cervelet, tandis que les femelles présentaient une diminution de la largeur du thalamus. Le JPN 63, le traitement par le thiaméthoxame était associé à l'amincissement du cortex dorsal et à la diminution de la largeur du thalamus, de l'hippocampe ainsi que du thalamus et du cortex mis ensemble chez les deux sexes. Les mâles ont aussi présenté un amincissement du cortex piriforme et du corps calleux et une diminution de la hauteur du thalamus chez les mâles. Aucun effet n'a été constaté sur la réaction de sursaut ni sur l'apprentissage ou la mémoire lors du test du labyrinthe aquatique en Y. Il importe néanmoins de noter que le labyrinthe était peu complexe, si bien que les résultats du test du labyrinthe aquatique ont une utilité limitée. Cette étude a fait ressortir des effets graves chez les descendants en présence d'une légère toxicité chez les mères.

Le tableau 2 de l'annexe I présente les métabolites principaux chez le rat et la souris. Les résultats des études toxicologiques menées sur des animaux en laboratoire exposés au thiaméthoxame et à ses métabolites, ainsi qu'aux préparations commerciales connexes Actara 240SC et Actara 25WG, figurent respectivement dans les tableaux 3 et 4 de l'annexe I. Les valeurs de référence toxicologiques à utiliser dans l'évaluation des risques pour la santé humaine sont résumées dans le tableau 5 de l'annexe I.

Déclarations d'incident

En date du 31 janvier 2018, 32 incidents touchant des humains et 39 incidents touchant des animaux domestiques avaient été signalés en lien avec le principe actif thiaméthoxame, seul ou en association avec d'autres principes actifs.

Les incidents chez l'humain étaient mineurs ou modérés. Dans la majorité des cas survenus au Canada, le thiaméthoxame était un composant d'un produit de traitement des semences contenant plusieurs principes actifs. Dans quatre cas, la personne a déclaré une exposition à un produit pulvérisé. Dans plus de la moitié des cas, la voie d'exposition était la peau et/ou les voies aériennes (certaines personnes ont déclaré les deux voies d'exposition). Les expositions cutanées ont provoqué des démangeaisons, de l'érythème, des éruptions cutanées et la paresthésie.

Les personnes exposées par inhalation ont déclaré des douleurs thoraciques, des malaises, des étourdissements et des maux de tête. Dans les cas modérés, des tremblements, des difficultés respiratoires et des lésions cutanées plus sévères ont été signalés.

La gravité des incidents chez les animaux domestiques était mineure, modérée, majeure ou fatale. La majorité de cas étaient liés à l'ingestion de semences traitées par le thiaméthoxame, seul ou en association avec d'autres principes actifs. La moitié des cas touchaient des animaux d'élevage, et les principaux effets étaient des atteintes neurologiques et musculaires (ataxie, démarche altérée, tremblements). Les autres cas concernaient des chats et des chiens, chez qui la majorité des effets étaient de nature digestive (anorexie, vomissements, diarrhées, perte de poids).

Ces déclarations d'incident ont été prises en considération dans la présente évaluation et n'ont eu aucune incidence sur l'évaluation des risques.

Ce scénario d'exposition ne devrait pas se produire avec les produits proposés, car la plupart des incidents étaient dus à l'exposition à des granules traités par du thiaméthoxame et d'autres principes actifs.

Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Pour l'évaluation des risques liés aux résidus pouvant être présents dans les aliments ou aux résidus de produits utilisés à l'intérieur ou autour des maisons ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil afin de tenir compte de la toxicité prénatale et postnatale potentielle et du degré de complétude des données d'exposition et de toxicité relatives aux nourrissons et aux enfants. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables.

La base de données toxicologiques réunit tous les renseignements requis sur la toxicité du thiaméthoxame pour les nourrissons et les enfants. Elle contient l'ensemble complet des études requises, y compris les études de toxicité pour le développement par gavage chez le rat et le lapin, deux études de toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire sur deux générations chez le rat, ainsi qu'une étude de neurotoxicité pour le développement par le régime alimentaire chez le rat. Une étude d'hépatotoxicité comparative complémentaire menée sur des souris sevrées et adultes exposées par le régime alimentaire pendant 7 jours a aussi été présentée : elle visait à déterminer la sensibilité des souris sevrées et adultes aux effets hypocholestérolémiants du thiaméthoxame.

En ce qui concerne la sensibilité des jeunes animaux aux effets toxiques pour le foie, les souris sevrées se sont révélées au moins deux fois moins sensibles que les souris adultes aux réductions du cholestérol plasmatique; elles ont aussi présenté des pathologies du foie moins sévères que les souris adultes, et ce malgré la présence de concentrations plasmatiques plus élevées de thiaméthoxame et de ses principaux métabolites.

Dans les études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin, des diminutions du poids des fœtus et des anomalies squelettiques ont été constatées en présence de toxicité pour les mères. Chez le lapin, des pertes post-implantation sont survenues en présence d'une toxicité maternelle grave. Dans l'étude de neurotoxicité pour le développement, des diminutions du poids du cerveau et des altérations des mesures morphométriques ont été constatées à la dose maximale chez les descendants mâles et femelles en présence d'une légère toxicité maternelle (effets minimes sur le poids corporel). Des diminutions du poids corporel des petits et des retards de la maturation sexuelle chez les mâles ont aussi été notées à cette dose.

Le thiaméthoxame n'a eu aucune incidence sur l'accouplement, la gestation ou la fertilité dans l'étude de toxicité pour la reproduction ni dans l'étude de neurotoxicité pour le développement. Toutefois, ces deux études ont révélé que les petits pourraient devenir plus sensibles au thiaméthoxame à la suite d'une exposition in utero et postnatale. Dans la première étude, une atrophie des tubes séminifères a été constatée dans la génération F_1 en l'absence de toxicité systémique chez les parents. La réduction de la motilité des spermatozoïdes dans les deux générations a été jugée équivoque en raison des questions soulevées par la grande variabilité des données et par l'absence d'effet sur la numération et la morphologie des spermatozoïdes. L'examen approfondi de cette observation a été limité aux animaux de la génération F_0, si bien qu'aucune donnée n'est disponible sur les animaux ayant subi une exposition in utero et postnatale. La génération F_0 ne présentait pas cette atteinte, qui n'a pas non plus été observée dans les études à doses répétées, y compris les études de toxicité chronique, chez les rongeurs. Par conséquent, aucune conclusion ne peut être établie au sujet de l'association possible entre cette observation et l'atrophie des tubes séminifères survenue chez les animaux de la génération F_1. L'atrophie des tubes séminifères et la diminution du poids des testicules ont été observées chez des chiens adultes dans les études de toxicité de 90 jours et de 12 mois. Dans la seconde étude de toxicité pour la reproduction, qui utilisait les mêmes doses que la première étude, une toxicité pour les descendants (diminution du poids des portées, léger retard de séparation du prépuce, mortalité chez les petits durant les semaines postnatales 3 et 4) a été constatée à la dose maximale, laquelle était également toxique pour les animaux parents. Une très légère destruction ou désorganisation des cellules germinales et une vacuolisation des cellules de Sertoli (génération F_1), ainsi qu'une réduction de la motilité des spermatozoïdes (générations F_0 et F_1), se sont aussi produites à la dose maximale. Une baisse de la numération des spermatozoïdes chez les mâles de la génération F_1 est survenue à une dose inférieure en l'absence de toxicité systématique chez les parents, ce qui indique que les petits pourraient devenir plus sensibles aux effets toxiques du thiaméthoxame à la suite d'une exposition in utero et postnatale.

Dans l'ensemble, la base de données toxicologiques sur le thiaméthoxame est jugée complète; toutes les études nécessaires à l'évaluation des risques pour les nourrissons et les enfants sont disponibles. Bien que les effets sur le poids et la morphologie du cerveau chez les descendants

révélés par l'étude de neurotoxicité pour le développement aient été jugés sérieux, le niveau de préoccupation était atténué par la présence d'une toxicité maternelle. Les préoccupations suscitées par les effets sur les testicules des descendants (atrophie des tubes séminifères, baisse de la numération des spermatozoïdes) observés en l'absence de toxicité maternelle dans les études de toxicité pour la reproduction étaient atténuées par l'absence d'effet sur les indices de reproduction, même s'il est reconnu que ces indices peuvent être une mesure peu sensible chez les rongeurs compte tenu de la fécondité de ceux-ci. À la lumière des renseignements disponibles, le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été réduit à 3.

3.2 Détermination de la dose aigüe de référence

Population générale (y compris les femmes âgées de 13 à 49 ans, les nourrissons et les enfants)

L'estimation des risques associés à une exposition aigüe par le régime alimentaire est fondée sur les résultats de l'étude de neurotoxicité pour le développement et sur une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 35 mg/kg p.c./jour. La dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) de 298 mg/kg p.c./jour a provoqué la diminution du poids des petits, le retard de la maturation sexuelle, la diminution du poids des cerveaux et l'altération des mesures morphométriques. Comme les effets sur le cerveau pourraient se produire après une exposition unique, ces observations sont pertinentes pour l'évaluation des risques associés à une exposition aigüe. Les facteurs d'incertitude habituels, soit 10 pour l'extrapolation interspécifique et 10 pour la variabilité intraspécifique, ont été appliqués. Comme mentionné à la section portant sur la caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été réduit à 3. En conséquence, le facteur d'évaluation global (FEG) a été ramené à 300.

La dose aigüe de référence (DARf) est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{DARf} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{35 \text{ mg/kg p.c./jour}}{300} = 0{,}1 \text{ mg/kg p.c.}$$

3.3 Détermination de la dose journalière admissible

Dose journalière admissible

Population générale (y compris les femmes âgées de 13 à 49 ans, les nourrissons et les enfants)

L'estimation des risques associés à des expositions répétées par le régime alimentaire est fondée sur les résultats combinés des deux études de toxicité pour la reproduction. La DSENO maximale de 1,2 mg/kg p.c./jour a été établie d'après les effets observés sur les testicules et les spermatozoïdes chez les animaux de la génération F_1 aux DMENO de 1,8 et 3,0 mg/kg p.c./jour. Ces études sont celles qui ont abouti à la plus faible DSENO dans la base de données. Les facteurs d'incertitude habituels, soit 10 pour l'extrapolation interspécifique et 10 pour la variabilité intraspécifique, ont été appliqués. Comme mentionné à la section portant sur la

caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été réduit à 3. En conséquence, le FEG a été ramené à 300.

La dose journalière admissible (DJA) est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{1{,}2 \text{ mg/kg p.c./jour}}{300} = 0{,}004 \text{ mg/kg p.c./jour}$$

Évaluation du risque de cancer

Les résultats des études de génotoxicité in vitro et in vivo indiquent que le thiaméthoxame n'est pas génotoxique. Il n'est pas non plus oncogène chez le rat. Cependant, le traitement par le thiaméthoxame a été associé à l'augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez la souris. Cette réponse tumorigène accrue a été attribuée au fait que, comparativement à l'humain et au rat, la souris peut métaboliser davantage le thiaméthoxame en un métabolite hépatotoxique. Bien qu'il soit biologiquement possible que le mécanisme de formation des tumeurs (modifications enzymatiques, hypertrophie, apoptose, nécrose et remplacement des cellules) se produise chez l'humain, une exposition de longue durée à des concentrations élevées de thiaméthoxame serait nécessaire pour le déclencher. Il a donc été déterminé d'utiliser une approche avec seuil pour l'évaluation du risque de cancer. La DJA confère une marge de 925 à la DSENO de 3,7 mg/kg p.c./jour pour les tumeurs hépatiques chez les souris femelles. L'ARLA considère que cette valeur protège adéquatement toutes les populations.

Évaluation des effets cumulatifs

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige de l'ARLA qu'elle tienne compte des effets cumulatifs des produits antiparasitaires qui présentent un mécanisme commun de toxicité. Le thiaméthoxame appartient à la famille des insecticides néonicotinoïdes. Lorsque la réévaluation du thiaméthoxame sera terminée, l'ARLA déterminera si une évaluation des effets cumulatifs est nécessaire et, dans l'affirmative, cette évaluation portera sur toutes les substances chimiques pertinentes appartenant au groupe présentant un mécanisme commun.

3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel

3.4.1 Critères d'effet toxicologique

L'exposition thiaméthoxame en milieu professionnel est de durée courte à moyenne, et elle se produit essentiellement par voie cutanée et par inhalation chez les préposés au mélange, au chargement et à l'application. Dans le cas des travailleurs qui retournent dans des zones traitées, l'exposition est de durée courte à moyenne et survient principalement par voie cutanée.

Exposition par inhalation de durée courte, moyenne et longue

Aucune étude de toxicité à doses répétées par inhalation n'était disponible. Une DSENO de 1,2 mg/kg p.c./jour, fondée sur les résultats combinés des deux études de toxicité pour la reproduction retenues pour l'évaluation des risques, a été établie pour toutes les durées d'exposition par inhalation. Les résultats combinés des deux études ont fait ressortir des effets

nocifs sur les testicules et les spermatozoïdes dans la génération F_1. Ces effets ont uniquement été observés à la suite d'une exposition in utero et postnatale. Comme la population des travailleurs pourrait comprendre des femmes enceintes ou allaitantes, ces critères d'effet ont été jugés appropriés pour l'évaluation des risques en milieu professionnel. La marge d'exposition (ME) cible est de 300 : elle intègre des facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique, ainsi qu'un facteur de 3 pour les motifs énoncés dans la section portant sur la caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*. L'ARLA considère que la DSENO issue des études de toxicité pour la reproduction et la ME protège adéquatement toutes les populations, y compris les nourrissons allaités et les enfants à naître des travailleuses exposées.

Exposition par voie cutanée de durée courte, moyenne et longue

Une DSENO de 1,2 mg/kg p.c./jour, fondée sur les résultats combinés des deux études de toxicité pour la reproduction retenues pour l'évaluation des risques, a été établie pour toutes les durées d'exposition en milieu professionnel par voie cutanée. Les résultats combinés des deux études ont fait ressortir des effets nocifs sur les testicules et les spermatozoïdes dans la génération F_1. Ces effets ont uniquement été observés à la suite d'une exposition in utero et postnatale. Comme la population des travailleurs pourrait comprendre des femmes enceintes ou allaitantes, ces critères d'effet ont été jugés appropriés pour l'évaluation des risques en milieu professionnel. L'étude de toxicité par voie cutanée de 28 jours n'a pas évalué les critères d'effet préoccupants pertinents, à savoir la toxicité pour les organes de reproduction chez les petits à la suite d'une exposition prénatale ou postnatale. La ME cible est de 300 : elle intègre des facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique, ainsi qu'un facteur de 3 pour les motifs énoncés dans la section portant sur la caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*. L'ARLA considère que la DSENO issue des études de toxicité pour la reproduction et de la ME protège adéquatement toutes les populations, y compris les nourrissons allaités et les enfants à naître des travailleuses exposées.

3.4.1.1 Absorption cutanée

La valeur de l'absorption cutanée pour le thiaméthoxame a été établie à 2,5 % à la lumière des études d'absorption cutanée in vivo réalisées sur des rongeurs avec diverses préparations de thiaméthoxame, comme résumé dans le rapport d'évaluation ERC-2007-01, *Thiaméthoxame*.

3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes

3.4.2.1 Exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application et risques connexes

Des estimations de l'exposition par voie cutanée et par inhalation ont été établies pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application du thiaméthoxame dans la raie de semis de pommes de terre (insecticide Actara 240SC) et sur le feuillage des pommes de terre et des fruits à pépins (insecticide Actara 25WG). Seule l'application au sol a été prise en considération (rampe de pulvérisation, raie de semis et pulvérisateur pneumatique). Les estimations de

l'exposition sont fondées sur les valeurs tirées de la version 1.1 de la Pesticide Handlers Exposure Database et sur un scénario dans lequel les préposés au mélange et au chargement portent une seule couche de vêtements (pantalon et chemise à manches longues) et des gants et les préposés à l'application portent soit une seule couche de vêtements et pas de gants (insecticide Actara 25WG), soit une combinaison par-dessus une seule couche de vêtements et pas de gants (insecticide Actara 240SC).

L'exposition par voie cutanée a été estimée en couplant les valeurs de l'exposition unitaire à la quantité de produit manipulée par jour et en supposant une absorption cutanée de 2,5 %. L'exposition par inhalation a été estimée en couplant les valeurs de l'exposition unitaire à la quantité de produit manipulée par jour et en supposant une absorption cutanée de 100 %. La valeur de l'exposition a été normalisée en mg/kg p.c./jour pour un adulte pesant 70 kg.

Les estimations de l'exposition ont été comparées aux critères d'effet toxicologique (DSENO) pour obtenir la ME; la ME cible est de 300.

Les risques associés à l'exposition par voie cutanée et par inhalation pour les travailleurs affectés au mélange, au chargement et à l'application du thiaméthoxame n'étaient pas préoccupants (les ME étaient supérieures à la ME cible; tableau 6 de l'annexe I).

Les critères d'effet retenus pour l'évaluation des risques pour les travailleurs offrent aussi une protection contre tout résultat de risque de cancer, et il n'y a pas de risque préoccupant pour la santé.

3.4.2.2 Exposition des travailleurs retournant dans une zone traitée et risques connexes

L'exposition à l'insecticide Actara 240SC après le traitement devrait être minime, car le produit est appliqué dans la raie de semis et aucun résidu sur le feuillage des pommes de terre n'est prévu.

Toutefois, il existe un risque d'exposition pour les travailleurs qui retournent dans des zones traitées par l'insecticide Actara 25WG pour y mener des activités de taille, de dépistage, d'irrigation au moyen d'une lance manuelle, de récolte manuelle et d'éclaircissage.

Le risque d'inhalation après le traitement a été jugé négligeable chez les travailleurs en raison de la pression de vapeur du thiaméthoxame et du délai de sécurité de 12 heures. L'évaluation des risques après l'application de l'insecticide Actara 25WG est donc limitée à l'exposition par voie cutanée.

L'exposition par voie cutanée chez les travailleurs qui retournent dans une zone traitée a été calculée en couplant les valeurs des résidus foliaires à faible adhérence (RFFA) propres aux cultures et les coefficients de transfert propres aux activités. Ces coefficients de transfert sont fondés sur les données de l'Agricultural Reentry Task Force, dont Syngenta est membre. La durée d'une journée de travail a été établie à 8 heures et le poids corporel, à 70 kg.

À la lumière d'une étude sur les RFFA menée sur des pommes dans les États de l'Oregon, de Washington et de New York, laquelle a été résumée dans le rapport d'évaluation ERC2007-01,

Thiaméthoxame, la valeur maximale des RFFA de 0,83 µg/cm^2, enregistrée sur le site de l'État de New York, a été utilisée pour estimer l'exposition associée aux activités suivant l'application.

Les estimations de l'exposition ont été couplées à la DSENO de 1,2 mg/kg p.c./jour tirée de l'étude sur la reproduction chez le rat. Les ME pour toutes les activités après l'application concernant la production de fruits à pépins dépassent la ME cible de 300. Par conséquent, les risques associés à l'exposition cutanée ne sont pas préoccupants pour les travailleurs qui retournent dans les vergers traités pour y mener des activités après l'application (tableau 7 de l'annexe I). Les activités au retour dans les zones traitées associées à la culture de pommes de terre sont généralement moins intensives que celles associées à la culture de fruits à pépins; elles sont donc aussi jugées acceptables.

Les critères d'effet retenus pour l'évaluation des risques pour les travailleurs offrent aussi une protection contre tout résultat de risque de cancer, et il n'y a pas de risque préoccupant pour la santé.

Le thiaméthoxame peut se métaboliser en clothianidine dans les végétaux; il est donc possible que les travailleurs qui retournent dans les champs et les vergers traités soient exposés à la clothianidine. L'évaluation de ce scénario a abouti à la conclusion que, compte tenu de la voie métabolique du thiaméthoxame dans les végétaux et du profil de toxicité du thiaméthoxame et de la clothianidine, la présente évaluation des risques offre une protection adéquate.

3.4.2.3 Exposition des non-utilisateurs et risques connexes

L'exposition subie par les non-utilisateurs devrait être négligeable, car le risque de dérive de pulvérisation est jugé minime. Des mises en garde appropriées figurent sur l'étiquette de l'insecticide Actara 240SC et de l'insecticide Actara 25WG afin que les produits soient appliqués uniquement lorsqu'il y a un faible risque de dérive, en tenant compte de la vitesse et de la direction du vent, des inversions de température, de l'équipement d'application et des réglages des pulvérisateurs.

3.4.3 Exposition en milieu résidentiel et risques connexes

L'insecticide Actara 240SC et l'insecticide Actara 25WG sont des produits à usage commercial. Aucune évaluation de l'exposition en milieu résidentiel ou de l'exposition après le traitement n'est nécessaire.

3.5 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments

3.5.1 Résidus dans les denrées d'origine végétale et animale

Pour les besoins de l'évaluation des risques et de l'application de la loi, les résidus dans les denrées d'origine végétale et animale sont définis comme étant le thiaméthoxame et le métabolite CGA 322704. Les méthodes d'analyse aux fins de la collecte de données et de l'application de la loi sont valables pour quantifier les résidus de thiaméthoxame et de CGA 322704 dans les matrices végétales et animales (animaux d'élevage). Les données disponibles sur la stabilité à l'entreposage sont suffisantes pour appuyer les intervalles et les

conditions d'entreposage des échantillons de tous les essais contrôlés au champ. Les essais contrôlés dans des cultures au champ menés un peu partout au Canada avec des préparations commerciales contenant du thiaméthoxame à des doses approuvées dans ou sur des fruits à pépins et des pommes de terre étaient suffisants pour appuyer les LMR. Les résidus de thiaméthoxame et de CGA 322704 étaient concentrés dans deux denrées transformées destinées à la consommation humaine, à savoir les granules de pommes de terre (1,2) et les croustilles de pommes de terre (1,9); cependant, il n'était pas nécessaire d'établir des LMR spéciales, car la LMR dans les pommes de terre englobe ces denrées. La quantité de résidus dans les cultures de rotation en milieu isolé a nécessité des études d'accumulation au champ. Le thiaméthoxame et le métabolite CGA 322704 étaient les principaux résidus observés dans le sol et dans les cultures de rotation dans l'étude d'accumulation au champ. Un délai avant la plantation (DAP) de 120 jours devra figurer sur l'étiquette en ce qui concerne les cultures non incluses dans l'homologation du thiaméthoxame. Par conséquent, aucune LMR n'est exigée à l'égard des cultures de rotation.

3.5.2 Évaluation des risques associés au régime alimentaire

Des évaluations des risques associés à l'exposition aigüe et chronique par le régime alimentaire (cancer et affections autres que le cancer) ont été réalisées à l'aide du Dietary Exposure Evaluation Model (DEEM-FCID).

3.5.2.1 Résultats et caractérisation de l'exposition chronique par le régime alimentaire

Les critères suivants ont été appliqués à l'analyse de la toxicité chronique intermédiaire non cancérogène pour le thiaméthoxame : 100 % des cultures traitées, résidus de toutes les cultures fondées sur la médiane des résidus en essais contrôlés, facteurs de transformation expérimentaux (lorsqu'ils étaient disponibles), et résidus prévus dans les denrées d'origine animale. L'exposition chronique intermédiaire par le régime alimentaire associée à toutes les utilisations alimentaires autorisées (aliments seulement), dans toutes les sous-populations représentatives, va de 4,7 à 25,6 % de la DJA. L'ARLA est d'avis que l'exposition globale attribuable à la consommation d'aliments et d'eau potable est acceptable, puisqu'elle correspond à 5,5 à 26,8 % de la DJA dans l'ensemble des sous-populations représentatives.

Le critère d'effet retenu pour l'évaluation des risques associés à une exposition chronique par le régime alimentaire offre une protection contre tout résultat de risque de cancer, et il n'y a pas de risque préoccupant pour la santé.

3.5.2.2 Résultats et caractérisation de l'exposition aigüe par le régime alimentaire

Les hypothèses suivantes ont été utilisées pour l'analyse de base des risques associés à l'exposition aigüe au thiaméthoxame : 100 % des cultures traitées, LMR du Canada et seuils de tolérance des États-Unis respectés dans toutes les utilisations alimentaires autorisées, facteurs de transformation expérimentaux (lorsqu'ils étaient disponibles), et résidus prévus dans les denrées d'origine animale. L'exposition aigüe de base par le régime alimentaire (aliments seulement) a été estimée à moins de 11 % de la DARf dans toutes les sous-populations (95^{e} centile, analyse déterministe). L'ARLA est d'avis que l'exposition globale attribuable à la consommation

d'aliments et d'eau potable est acceptable, puisque l'eau potable y contribue de façon négligeable.

3.5.3 Exposition globale et risques connexes

Le risque global associé au thiaméthoxame découle de l'exposition par les aliments et l'eau potable seulement, puisque le produit n'est pas utilisé en milieu résidentiel.

3.5.4 Limites maximales de résidus

Pour connaître les LMR de ce principe actif, veuillez consulter la base de données des LMR se trouvant à la page « Limites maximales de résidus pour pesticides » dans la section sur les pesticides du site Web Canada.ca.

Les tableaux 1, 8 et 9 de l'annexe I résument la nature des résidus dans les matrices animales et végétales, les méthodes d'analyse, les données des essais au champ et les estimations des risques associés à l'exposition aigüe et chronique par le régime alimentaire.

3.5.5 Concentrations dans l'eau potable

Les résultats de la modélisation de l'eau potable sont présentés dans le document ERC2007-01.

4.0 Effets sur l'environnement

Les effets possibles sur l'environnement ont été examinés dans le cadre de plusieurs évaluations distinctes. Pour connaître les effets possibles sur les insectes pollinisateurs, veuillez consulter le document PRVD2017-24. Pour connaître les effets possibles sur les invertébrés aquatiques, veuillez consulter le document PSRD2018-02.

Pour connaître les effets possibles sur les organismes aquatiques (autres que les invertébrés, c'est-à-dire les poissons, les amphibiens, les algues et les plantes aquatiques) et terrestres (autres que les insectes pollinisateurs, c'est-à-dire les oiseaux, les mammifères et les autres arthropodes utiles), veuillez consulter le document ERC2007-01. L'examen initial et les mesures d'atténuation initiaux concernant le thiaméthoxame (produits de marque Actara) ont été présentés dans le document ERC2007-01. À la suite de cet examen, d'autres données environnementales ont été exigées (notamment sur le devenir, les méthodes d'analyse, la toxicité des produits de transformation pour les invertébrés aquatiques, la toxicité pour les abeilles et la toxicité pour les plantes terrestres non ciblées). De nouvelles données ont été soumises, examinées et prises en considération dans la présente évaluation des risques. L'incorporation de ces données dans l'évaluation des risques a abouti à un profil de risque et à des mesures d'atténuation semblables à ceux résultant de l'évaluation initiale décrite dans le document ERC2007-01, qui portait sur tous les organismes sauf les plantes terrestres. Dans le cas des plantes terrestres, une zone tampon terrestre pour la pulvérisation a été établie.

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Un sommaire de tous les renseignements disponibles sur le devenir et le comportement du thiaméthoxame dans l'environnement (sauf l'eau potable), comprenant des tableaux pertinents,

est présenté dans les documents PRVD2017-24 et PSRD2018-02. Le devenir et le comportement du thiaméthoxame dans l'environnement se résument comme suit.

Le thiaméthoxame peut pénétrer dans le sol s'il est appliqué directement sur le sol, s'il se lessive dans le sol après avoir été pulvérisé sur le feuillage, ou s'il entre en contact avec le sol après avoir été pulvérisé sur des cultures. La période de persistance du thiaméthoxame dans le sol dépend de plusieurs facteurs, dont le type de sol. Dans certains champs, le thiaméthoxame peut persister suffisamment longtemps pour entraîner un phénomène de rémanence d'une saison de végétation à l'autre.

Les principaux produits formés lors de la dégradation microbienne du thiaméthoxame dans le sol sont le CGA 322704 (clothianidine, aussi un pesticide homologué) et le CGA 355190, qui peuvent tous deux persister dans le sol. Le CGA 322704 a été détecté dans des cultures de rotation.

Le thiaméthoxame peut s'infiltrer dans le sol par lessivage, et il a été détecté dans les eaux souterraines. Le CGA 322704 (clothianidine) a été décelé dans les eaux interstitielles du sol et dans les eaux souterraines, tandis que le CGA 355190 a été décelé dans les eaux interstitielles du sol de façon sporadique, mais pas dans les eaux souterraines.

Le thiaméthoxame peut pénétrer dans les milieux aquatiques par dérive de pulvérisation ou par ruissellement. Le thiaméthoxame se dissout rapidement dans l'eau. Il devrait aussi se dissiper relativement rapidement dans l'eau s'il est exposé à la lumière du soleil. En l'absence de lumière du soleil, le thiaméthoxame est dégradé plus lentement par des microbes. Le thiaméthoxame est modérément persistant dans les systèmes aquatiques.

Le thiaméthoxame et son produit de transformation CGA 322704 (clothianidine; aussi un pesticide homologué) sont couramment détectés dans les eaux de surface dans les zones de production agricole canadiennes.

Les principaux produits issus de la dégradation du thiaméthoxame dans l'eau à pH élevé (conditions basiques) sont le CGA 355190 et le NOA 404617 (qui se dégrade à son tour en CGA 309335). Les principaux produits CGA 353042 et sulfure de carbonyle se forment à la lumière du soleil. En présence de microbes, le thiaméthoxame se dégrade en NOA 407475, qui est principalement observé dans les sédiments.

Les résidus pertinents dans les milieux aquatiques sont le thiaméthoxame et ses produits de transformation CGA 353042 et NOA 407475 (tant dans l'eau que dans les sédiments). Le CGA 355190, le NOA 404617 et le CGA 309335 peuvent être pertinents dans les systèmes basiques; cependant, ces conditions sont rares en milieu naturel. Il est peu probable que des quantités élevées de sulfure de carbonyle soient présentes dans les systèmes aquatiques. Le CGA 322704 (clothianidine) issu de la dégradation du thiaméthoxame dans le sol peut atteindre des plans d'eau par ruissellement ou par lessivage dans les eaux souterraines.

4.2 Caractérisation des risques environnementaux

Le présent document de consultation renvoie aux renseignements publiés dans le document ERC2007-01 ainsi que dans les récents documents d'évaluation des risques PRVD2017-24 (insectes pollinisateurs) et PSRD2018-02 (invertébrés aquatiques).

Afin d'estimer le potentiel d'effets nocifs sur les espèces non ciblées, on intègre à l'évaluation des risques environnementaux les données d'exposition environnementale et les renseignements en matière d'écotoxicologie. Pour ce faire, on compare les concentrations d'exposition aux concentrations qui causent des effets nocifs. Les concentrations estimées dans l'environnement sont les concentrations de pesticide dans divers milieux, comme les aliments, l'eau, le sol et l'air. Les concentrations estimées dans l'environnement sont déterminées au moyen de modèles standard qui tiennent compte de la ou des doses d'application, des propriétés chimiques et des propriétés liées au devenir dans l'environnement, dont la dissipation du pesticide entre les applications. Les renseignements écotoxicologiques comprennent les données de toxicité aigüe et de toxicité chronique pour divers organismes ou groupes d'organismes qui vivent dans les habitats terrestres et les habitats aquatiques, notamment les invertébrés, les vertébrés et les plantes. On peut modifier les critères d'effet toxicologique utilisés lors de l'évaluation des risques pour tenir compte des différences possibles dans la sensibilité des espèces ainsi que des divers objectifs de protection (c'est-à-dire la protection à l'échelle de la communauté, de la population ou de l'individu).

En premier lieu, on effectue une évaluation préliminaire des risques afin de déterminer les pesticides ou les profils d'emploi particuliers qui ne présentent aucun risque pour les organismes non ciblés, ainsi que pour identifier les groupes d'organismes pour lesquels il pourrait y avoir des risques. L'évaluation préliminaire des risques fait appel à des méthodes simples, à des scénarios d'exposition prudents (par exemple, une application directe à la dose maximale cumulative) et à des critères d'effet toxicologique traduisant la plus grande sensibilité. On calcule le quotient de risque en divisant l'exposition estimée par une valeur toxicologique appropriée (quotient de risque : exposition/toxicité). On compare ensuite ce quotient de risque au niveau préoccupant (NP). Si le quotient de risque issu de l'évaluation préliminaire est inférieur au niveau préoccupant, les risques sont alors jugés négligeables et aucune autre caractérisation des risques n'est nécessaire. S'il est égal ou supérieur au niveau préoccupant, on doit alors effectuer une évaluation plus approfondie des risques afin de mieux les caractériser. À cette étape, on prend en considération des scénarios d'exposition plus réalistes, comme la dérive de pulvérisation vers des habitats non ciblés, et on peut utiliser des critères d'effet toxicologique différents. L'évaluation approfondie peut comprendre une caractérisation plus poussée des risques à l'aide de modèles d'exposition, de données de surveillance, de résultats d'études sur le terrain ou en mésocosmes, et de méthodes probabilistes d'évaluation des risques. L'évaluation des risques peut être approfondie jusqu'à ce que les risques soient suffisamment caractérisés ou qu'ils ne puissent plus être caractérisés davantage.

4.2.1 Risques pour les organismes terrestres

Invertébrés terrestres non ciblés

Lombrics

D'après les évaluations antérieures (ERC2007-01), le thiaméthoxame présente un risque négligeable pour les lombrics.

Abeilles

Au fil des dernières années, des préoccupations ont été soulevées concernant l'utilisation du thiaméthoxame et ses effets possibles sur les insectes pollinisateurs. Une réévaluation visant spécifiquement les insectes pollinisateurs a été entreprise à la suite de la modification des exigences en matière de renseignements et des mises à jour apportées à l'échelle mondiale au cadre d'évaluation des risques pour les insectes pollinisateurs. L'ARLA a récemment terminé sa réévaluation visant les insectes pollinisateurs (PRVD2017-24).

Les conclusions sur les risques et les mesures d'atténuation proposées sont énoncées dans le document PRVD2017-24 qui contient aussi l'examen scientifique des données mentionnées dans l'aperçu du présent document sous la rubrique « Utilisations faisant l'objet d'une homologation conditionnelle et exigences en matière de données », ainsi que l'examen des publications pertinentes pour l'évaluation.

Plantes terrestres

À la suite de la publication du document ERC2007-01, des données sur la toxicité pour les plantes terrestres non ciblées ont été soumises et examinées. Celles-ci n'ont fait ressortir aucun effet observable sur les plantes traitées comparativement aux plantes témoins jusqu'à 25 g p.a./ha, qui était la dose d'application maximale à l'étude. Par conséquent, une concentration sans effet observé de 25 g p.a./ha a été utilisée comme critère d'effet toxicologique pour les plantes terrestres dans l'évaluation des risques associés au thiaméthoxame. Il n'est pas possible d'exclure l'existence d'un risque pour les plantes non ciblées à la suite d'une application directe aux doses proposées pour les insecticides Actara 240SC et Actara 25WG. La taille de la zone tampon terrestre dépend de la culture, de la dose et de la méthode d'application. À la lumière de la nouvelle évaluation des risques, des mesures d'atténuation (zones tampons terrestres sans pulvérisation) ont été ajoutées sur l'étiquette des produits.

Arthropodes utiles

À la suite des évaluations antérieures (ERC2007-01), il a été déterminé que le thiaméthoxame présente un risque possible pour les arthropodes utiles autres que les insectes pollinisateurs. Par conséquent, des mesures d'atténuation ont été ajoutées sur l'étiquette des produits. Il importe de souligner que les mesures d'atténuation proposées qui découlent de la réévaluation visant les insectes pollinisateurs pourraient aussi réduire les risques possibles pour les arthropodes utiles.

Oiseaux sauvages

À la suite des évaluations antérieures (ERC2007-01), il a été déterminé que l'exposition aigüe ou chronique au thiaméthoxame présente un risque négligeable pour les oiseaux.

Mammifères sauvages

À la suite des évaluations antérieures (ERC2007-01), il a été déterminé que l'exposition aigüe au thiaméthoxame présente un risque négligeable pour les mammifères sauvages.

4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques

Invertébrés aquatiques non ciblés

Après que des préoccupations ont été soulevées concernant l'utilisation du thiaméthoxame et ses effets sur les insectes pollinisateurs, un examen spécial a été entrepris (REV2016-17). L'ARLA a récemment terminé sa réévaluation visant les invertébrés aquatiques (PSRD2018-02). Les conclusions sur les risques et les mesures d'atténuation proposées sont énoncées dans le document PSRD2018-02.

Invertébrés marins et estuariens non ciblés

Veuillez consulter le document PSRD2018-02 pour connaître les conclusions sur les risques et les mesures d'atténuation proposées.

Poissons

À la suite des évaluations antérieures (ERC2007-01), il a été déterminé que l'exposition aigüe ou chronique au thiaméthoxame présente un risque négligeable pour les poissons.

Amphibiens

À la suite des évaluations antérieures (ERC2007-01), il a été déterminé que le thiaméthoxame présente un risque négligeable pour les amphibiens.

Plantes aquatiques et algues

À la suite des évaluations antérieures (ERC2007-01), il a été déterminé que le thiaméthoxame présente un risque négligeable pour les organismes aquatiques comme les algues d'eau douce.

4.2.3 Déclarations d'incident

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA tout incident lié à l'utilisation de leurs produits. De plus, la population générale, la communauté médicale ainsi que les organisations gouvernementales et non gouvernementales peuvent déclarer directement à l'ARLA les incidents relatifs aux pesticides. Une recherche a aussi été menée dans l'Ecological

Incident Information System pour faire ressortir les incidents environnementaux mettant en cause le thiaméthoxame qui avaient été versés dans la base de données en date de février 2018.

Un résumé des déclarations d'incident touchant les invertébrés aquatiques est présenté dans le document PSRD2018-02.

En ce qui concerne les organismes aquatiques autres que les invertébrés, on n'a recensé aucun incident mettant en cause le thiaméthoxame. En 2010, un incendie dans un entrepôt de pesticides de la Colombie-Britannique a entraîné la mort de poissons. L'utilisation d'eau d'arrosage (par le service d'incendie) a directement causé l'écoulement d'environ 20 pesticides différents dans un plan d'eau. Bien que le thiaméthoxame ait été un de ces pesticides, il est peu probable qu'il ait contribué à la mort des poissons, compte tenu des concentrations observées dans les échantillons d'eau et les valeurs de toxicité correspondantes. D'autres pesticides toxiques pour les poissons ont été détectés dans l'eau, et ils sont considérés comme ayant pu contribuer à la mort des poissons.

Un sommaire des déclarations d'incident touchant les insectes pollinisateurs est présenté dans le document PRVD2017-24.

Enfin, deux incidents distincts survenus au Canada ont touché des organismes terrestres autres que les insectes pollinisateurs, en l'occurrence des oiseaux. Dans les deux cas, une exposition au thiaméthoxame pourrait avoir causé la mort d'un oiseau (merle et passereau). Dans un autre incident, la mort d'un animal de petite taille pourrait être attribuable à une exposition au thiaméthoxame. La voie d'exposition et le produit n'ont pas été précisés.

5.0 Valeur

Les allégations d'efficacité sur les pommes de terre sont fondées sur les résultats de 25 essais au champ menés au Canada. Les allégations d'efficacité de l'insecticide Actara 25WG sur les pommes, les pommettes, les poires et les poires asiatiques sont fondées sur les résultats de 28 essais au champ menés au Canada et aux États-Unis. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la section 7 du document ERC2007-01, *Thiaméthoxame*.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques est une politique du gouvernement fédéral visant à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que la Politique de gestion des substances toxiques soit prise en compte dans l'évaluation des risques associés à un produit.

Dans le cadre de l'examen, le thiaméthoxame et ses produits de transformation ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03[13] de l'ARLA et en fonction des critères de la voie 1. Le thiaméthoxame et les préparations commerciales connexes, à savoir l'insecticide Actara 25WG et l'insecticide Actara 240SC, ne répondaient pas aux critères de la Politique de gestion des substances toxiques.

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le produit de qualité technique et les produits de formulation ainsi que les contaminants présents dans les préparations commerciales sont recherchés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*[14]. Cette liste, utilisée conformément à l'avis d'intention NOI2005-01[15] de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les directives DIR99-03 et DIR2006-02[16], et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone (1998)* pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- Le thiaméthoxame de qualité technique et les préparations commerciales connexes ne contiennent aucun produit de formulation ni contaminant figurant dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.

L'utilisation de produits de formulation dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de produits de formulation et conformément à la directive d'homologation DIR2006-02.

7.0 Résumé

7.1 Santé et sécurité humaines

La base de données toxicologiques soumise est adéquate pour définir les effets sur la santé qui pourraient être associés au thiaméthoxame. Dans les études de toxicité aigüe et chronique effectuées sur des animaux de laboratoire, les principaux organes cibles de la toxicité du thiaméthoxame étaient le foie, les reins, les testicules et le système nerveux. Le thiaméthoxame n'est pas génotoxique, et aucun signe de cancérogénicité n'est ressorti chez les rats qui y ont été

---

13 DIR99-03, Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la politique de gestion des substances toxiques.

14 SI/2005-114.

15 NOI2005-01, Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle *Loi sur les produits antiparasitaires*.

16 DIR2006-02, Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre.

exposés pendant une longue période. L'augmentation des tumeurs hépatiques observée chez les souris exposées pendant une longue période a été attribuée au fait que, comparativement à l'humain et au rat, la souris peut métaboliser davantage le thiaméthoxame en un métabolite hépatotoxique. Il a donc été déterminé d'utiliser une approche avec seuil pour l'évaluation du risque de cancer. Les études de toxicité pour le développement ont révélé des retards de croissance et des effets sur le squelette dans les fœtus en présence d'une toxicité maternelle. Dans l'étude de neurotoxicité pour le développement, le thiaméthoxame a provoqué des changements dans les mesures morphométriques et des diminutions du poids du cerveau chez les jeunes animaux traités par une dose qui était légèrement toxique pour les mères. Dans les études de toxicité pour la reproduction, le thiaméthoxame a causé des effets nocifs sur les testicules et les spermatozoïdes des animaux de la génération F_1 à des doses non toxiques pour les mères.

L'évaluation des risques confrère une protection contre les effets toxiques mentionnés ci-dessus en faisant en sorte que les doses auxquelles les humains sont susceptibles d'être exposés sont bien inférieures à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais.

Les préposés au mélange, au chargement et à l'application appelés à manipuler du thiaméthoxame et les travailleurs qui retournent dans des zones traitées ne devraient pas être exposés à des concentrations de thiaméthoxame présentant des risques inacceptables si l'insecticide Actara 240SC et l'insecticide Actara 25WG sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette respective.

L'équipement de protection individuel recommandé sur l'étiquette des produits protège adéquatement les travailleurs.

Ni l'exposition des non-utilisateurs ni l'exposition en milieu résidentiel ne sont préoccupantes.

La nature des résidus présents dans les tissus des végétaux et des animaux est bien comprise. Pour les besoins de l'application de la loi, les résidus dans les produits d'origine végétale et les matrices animales sont définis comme étant le thiaméthoxame et le métabolite CGA 322704. L'utilisation proposée du thiaméthoxame sur les fruits à pépins et les pommes de terre ne pose pas un risque préoccupant d'exposition aigüe ou chronique par le régime alimentaire (aliments et eau potable) pour quelque segment de la population que ce soit, qu'il s'agisse des nourrissons, des enfants, des adultes ou des personnes âgées. L'ARLA a examiné suffisamment de données sur les résidus présents sur et dans les cultures pour recommander des LMR, qui figurent dans la base de données des LMR se trouvant à la page « Limites maximales de résidus pour pesticides » dans la section sur les pesticides du site Web Canada.ca.

7.2 Risques pour l'environnement

Le document PRVD2017-24 présente un sommaire des risques environnementaux pour les insectes pollinisateurs. Le document PSRD2018-02 présente un sommaire des risques environnementaux pour les invertébrés aquatiques.

Pour connaître les effets possibles sur les organismes aquatiques (autres que les invertébrés, c'est-à-dire les poissons, les amphibiens, les algues et les plantes aquatiques) et terrestres (autres que les insectes pollinisateurs, c'est-à-dire les oiseaux, les mammifères et les autres arthropodes utiles), veuillez consulter le document ERC2007-01. L'examen et les mesures d'atténuation initiaux concernant le thiaméthoxame (produits de marque Actara) ont été présentés dans le document ERC2007-01. À la suite de cet examen, d'autres données environnementales ont été exigées (notamment sur le devenir, les méthodes d'analyse, la toxicité des produits de transformation pour les invertébrés aquatiques, la toxicité pour les abeilles et la toxicité pour les plantes terrestres non ciblées). De nouvelles données ont été soumises, examinées et prises en considération dans la présente évaluation des risques.

L'incorporation de ces données dans l'évaluation des risques a abouti à un profil de risque et à des mesures d'atténuation semblables à ceux résultant de l'évaluation initiale décrite dans le document ERC2007-01, sauf en ce qui concerne les plantes terrestres. Dans le cas des plantes terrestres, une zone tampon terrestre pour la pulvérisation a été établie.

7.3 Valeur

Les insecticides Actara 25WG et Actara 240SC constituent des outils de lutte pouvant être utilisés sur les pommes de terre, les pommes, les pommettes, les poires et les poires asiatiques pour lutter contre des insectes nuisibles importants comme les pucerons (toutes les cultures mentionnées), le doryphore de la pomme de terre (pommes de terre), et le charançon de la prune (fruits à pépins mentionnés).

8.0 Projet de décision d'homologation

En ce qui concerne les applications sur le feuillage et au sol du thiaméthoxame, l'ARLA de Santé Canada propose, conformément à l'article 8 de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, une homologation d'une durée de trois ans pour la vente et l'utilisation du principe actif de qualité technique thiaméthoxame et des préparations commerciales figurant dans le tableau 1. Les présentes consultations sont menées conformément à l'alinéa 28(1)*a*) ou 28(1)*c*) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* (veuillez consulter le tableau 1). Il importe de préciser que les consultations menées conformément à l'alinéa 28(1)*c*) ne sont pas assujetties au paragraphe 35(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Liste des abréviations

°C	degrés Celsius
µg	microgramme
µL	microlitre
ALT	alanine aminotransférase
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
AST	aspartate aminotransférase
BrdU	bromodésoxyuridine
BROD	benzyloxyrésorufine-*O*-débenzylase
CAS	Chemical Abstracts Service
CATM	charge alimentaire théorique maximale
CIM	cote d'irritation maximale
CL_{50}	concentration létale à 50 %
cm	centimètre
CMM	cote moyenne maximale
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CPLHP	chromatographie en phase liquide à haute performance
CPLHP-SM	chromatographie en phase liquide à haute performance avec spectrométrie de masse
CPLHP-SM/SM	chromatographie en phase liquide à haute performance avec spectrométrie de masse en tandem
CPLHP-UV	chromatographie en phase liquide à haute performance avec détection
CU	catégorie d'utilisation
DA	dose administrée
DAAR	délai d'attente avant la récolte
DAMM	diamètre aérodynamique moyen en masse
DAP	délai avant la plantation
DARf	dose aigüe de référence
DJA	dose journalière admissible
DL_{50}	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
EA	efficacité alimentaire
EROD	éthoxyrésorufine-O-dééthylase
ET	écart-type
F_0	génération parentale
F_1	descendants de la première génération
F_2	descendants de la deuxième génération
FEG	facteur d'évaluation global
g	gramme
GR	globule rouge
h	heure
ha	hectare
p.a.	principe actif
iNOS	oxyde nitrique synthase inductible
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée

j	jour
JPN	jour postnatal
kg	kilogramme
K_{oc}	coefficient de partage *n*-octanol–eau
L	litre
LMR	limite maximale de résidus
m	mètre
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
mL	millilitre
MPEET	moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
NO	oxyde nitrique
NQ	non quantifiable
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
Pa	pascal
p.c.	poids corporel
pK_a	constante de dissociation
ppm	partie per million
PROD	pentoxyrésorufine-*O*-dépentylase
REL	réticulum endoplasmique lisse
RFFA	résidu foliaire à faible adhérence
RRT	résidu radioactif total
SM	spectrométrie de masse
s.o.	sans objet
UV	ultraviolet
VLI	validation par un laboratoire indépendant

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Analyse des résidus

Paramètres	Matrices végétales		Matrices animales
Numéro d'identification de la méthode	AG-675	MS-269	AG-675
Type	Collecte de données et application de la loi	Collecte de données	Collecte de données et application de la loi
Analytes	Thiaméthoxame et CGA 322704	Thiaméthoxame et CGA 322704	Thiaméthoxame et CGA 322704
Instrumentation	CPLHP-UV ou CPLHP-SM	CPLHP-SM/SM	CPLHP-UV ou CPLHP-SM
Limite de quantification	0,01 ppm dans toutes les matrices de cultures, sauf les jus de fruits (0,005 ppm), les graminées (0,05 ppm) et le tabac jaune (< 0,1 ppm)	0,01 ppm dans chaque analyte	0,01 ppm dans la viande, la volaille et les œufs et 0,005 ppm dans le lait
VLI	VLI réussie	VLI réussie	VLI réussie dans les œufs, le lait et le foie de bœuf
Radiovalidation	Radiovalidation adéquate	Aucune	Radiovalidation adéquate

Tableau 2 Métabolites du thiaméthoxame

Code Syngenta	Nom chimique (IUPAC)
CGA 265307	N-(2-chlorothiazol-5-ylméthyl)-N'-nitroguanidine
CGA 322704	N-(2-chlorothiazol-5-ylméthyl)-N'-méthyl-N"-nitroguanidine
CGA 330050	3-(2-chlorothiazol-5-ylméthyl)-[1,3,5]-oxadiazinan-4-ylidène-N-nitroamine
CGA 353968	1-(2-chlorothiazol-5-ylméthyl)-3-méthylurée
R6	Acide 2-acétylamino-3-[5-(5-méthyl-4-nitroimino[1,3,5]oxadiazinan-3-ylméthyl)-thiazol-ylsulfanyl]-propionique

Tableau 3 Profil de toxicité du thiaméthoxame de qualité technique (CGA 293343)

REMARQUE : Sauf indication contraire, les effets indiqués ci-dessous se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes; si les effets ne sont pas les mêmes chez les deux sexes, les effets propres à chaque sexe sont séparés par des points-virgules. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes touchent ou sont présumés toucher tant le poids absolu que le poids relatif des organes par rapport au poids corporel. Les effets observés à des doses supérieures à la DMENO ne sont pas indiqués dans le tableau pour la plupart des études, et ce, par souci de concision.

Type d'étude, espèce, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Études toxicocinétiques	
L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du thiaméthoxame ont été examinés chez le rat et la souris. Des rats Tif:RAIf (mâles/femelles) ont reçu par gavage du thiaméthoxame radiomarqué au ^{14}C sur le	

Type d'étude, espèce, nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
cycle oxadiazine ou thiazole sous forme de dose unique faible (0,5 mg/kg p.c.), de dose unique élevée (100 mg/kg p.c.) ou de dose unique faible faisant suite à un traitement préalable par la substance à l'essai non radiomarquée à la dose faible pendant deux semaines. D'autres animaux ont reçu la dose faible par injection intraveineuse unique. L'élimination biliaire a aussi été évaluée chez des animaux ayant subi une canulation du canal cholédoque. Le thiaméthoxame a été rapidement et largement absorbé et abondamment distribué aux tissus. Les concentrations sanguines maximales ont été atteintes dans les 4 heures ayant suivi l'administration de la dose. Les concentrations tissulaires les plus élevées ont été détectées dans les muscles squelettiques. L'élimination était rapide; en 24 heures, la majorité de la radioactivité (84 – 95 % de la DA) a été éliminée dans l'urine, et de plus faibles quantités ont été éliminées dans les excréments. Moins de 0,2 % de la DA a été détectée dans l'air expiré. La demi-vie d'élimination dans les tissus allait de 2 à 6 heures, et les concentrations de résidus dans les tissus 7 jours après l'administration de la dose étaient faibles. Le thiaméthoxame inchangé représentait la majorité (69 – 83 %) de la DA éliminée dans l'urine; deux métabolites, à savoir le CGA 322704 et le CGA 265307, représentaient de 5 à 13 % et jusqu'à 2 % de la DA, respectivement. Les métabolites étaient moins importants dans les excréments; toutefois, les principaux constituants étaient semblables à ceux observés dans l'urine. Les métabolites étaient encore moins nombreux dans la bile, mais les principaux constituants étaient le thiaméthoxame inchangé et le CGA 322704. Aucune différence entre les sexes ou entre les doses n'a été constatée au chapitre de l'absorption, de la distribution, du profil métabolique ou de l'élimination. (Numéros de l'ARLA 1178128, 1178129 et 1178149) Des souris Tiflbm:MAG (mâles) ont reçu par gavage du thiaméthoxame radiomarqué au ^{14}C sur le cycle thiazole à raison de 118 mg/kg p.c./jour tous les jours pendant 14 jours. Le thiaméthoxame était rapidement éliminé, principalement dans l'urine. Environ 72 % de la DA a été éliminée dans l'urine et 19 %, dans les excréments. Des quantités faibles, mais mesurables, ont été détectées dans l'air expiré (environ 0,2 % de la DA). Un nombre important de métabolites ont été isolés dans l'urine et les excréments; cependant, trois composants représentaient à eux seuls une portion importante de la DA. Le principal composant était le thiaméthoxame inchangé, qui représentait de 33 à 41 % de la DA. Les deux principaux métabolites étaient le CGA 322704 (8 – 12 % de la DA) et le CGA 265307 (9 – 18 % de la DA). Un autre métabolite notable (R6; environ 2 % de la DA) a été isolé dans les excréments. (Numéro de l'ARLA 1178132) Des souris TIF:MAG (mâles) ont reçu par le régime alimentaire du thiaméthoxame radiomarqué au ^{14}C sur le cycle oxadiazine à raison de 0, 17, 81 ou 364 mg/kg p.c./jour pendant 29 jours. Les animaux ont reçu par gavage une dose de 20 mg/kg p.c. de substance à l'essai radiomarquée le lendemain de la fin de la période de traitement. Une deuxième dose radiomarquée a été administrée 72 heures plus tard. L'absorption (d'après l'élimination urinaire) était d'environ 70 %, indépendamment de la dose. Environ 70 % de la DA a été éliminé dans l'urine sur une période de 72 heures, le reste étant éliminé dans les excréments, et ce à toutes les doses. La majorité de l'élimination urinaire et fécale est survenue dans les 24 heures ayant suivi l'administration de la dose. Le thiaméthoxame inchangé représentait la majorité de la radioactivité urinaire; les métabolites CGA 322704 et CGA 265307 (principaux métabolites urinaire et fécal, respectivement) et CGA 353968 (métabolite urinaire et fécal secondaire) étaient aussi présents. Six heures après l'administration de la dose, le CGA 265307 était le principal métabolite dans le plasma (43 – 55 % de la radioactivité plasmatique), tandis que le thiaméthoxame inchangé et le CGA 322704 représentaient de 17 à 26 % et de 20 à 26 % de la radioactivité plasmatique, respectivement. La bile contenait de faibles quantités de thiaméthoxame inchangé, de CGA 265307 et de CGA 322704, et un métabolite appelé R6 représentait de 15 à 22 % de la DA. Le profil métabolique dans les échantillons de bile et de plasma ne variait pas selon la dose. Le foie contenait de faibles concentrations de thiaméthoxame inchangé, de CGA 265307 et de CGA 322704 6 heures après l'administration de la dose.

Type d'étude, espèce, nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
(Numéro de l'ARLA 859906) Du thiaméthoxame radiomarqué au ^{14}C (cycle oxadiazine) a été administré par gavage à des souris TiF:MAG mâles et à des rats Tif:RAI mâles à raison de 100 mg/kg p.c. Les animaux traités ont été sacrifiés à divers moments allant jusqu'à 24 heures après l'administration de la dose. Les concentrations sanguines maximales ont été atteintes 0,5 heure (souris) et 6 heures (rats) après l'administration de la dose. La demi-vie d'élimination dans le sang était de 4 heures chez les souris et de 3 heures chez les rats. Le thiaméthoxame inchangé était le principal composant dans les échantillons de sang (78 % chez les souris, 82 % chez les rats). Le CGA 322704, le CGA 265307 et le CGA 330050 ont été détectés à des concentrations comparables (10 – 15 %) chez les souris. En revanche, dans le sang des rats, seuls le CGA 322704 (16 %) et des traces de CGA 265307 (0,3%) ont été détectés. Le CGA 330050 n'a pas été détecté. (Numéros de l'ARLA 859910 et 859911) Des rats Tif:RAIf (mâles) et des souris Tif:MAG (mâles) ont reçu du thiaméthoxame radiomarqué au ^{14}C (cycle oxadiazine) par le régime alimentaire à raison de 2 500 ppm (souris) et 3 000 ppm (rats) pendant 1 ou 10 semaines. Le thiaméthoxame et les métabolites CGA 322704, CGA 265307 et CGA 330050 étaient distribués également entre les globules rouges et le plasma. Une différence entre les espèces sur le plan du métabolisme est ressortie : avec un traitement de longue durée, les souris ont présenté une diminution des concentrations plasmatiques de thiaméthoxame et une augmentation de celles du CGA 322704 et du CGA 265307, tandis que les rats ont présenté une augmentation de l'ordre de 2,7 fois des concentrations plasmatiques de thiaméthoxame et une baisse de celles des métabolites. Après 10 semaines de traitement par le régime alimentaire, les concentrations de CGA 265307 étaient 108 fois plus élevées dans le plasma de souris que dans le plasma de rat. (Numéro de l'ARLA 859909) Des fractions hépatiques provenant de préparations de tissus de rat, de souris et d'humain ont été utilisées pour comparer le métabolisme hépatique in vitro du thiaméthoxame entre plusieurs espèces. Selon la voie métabolique (soit la perte oxydative du cycle oxadiazine menant à la formation du CGA 322704, soit la *N*-déméthylation oxydative menant à la formation du CGA 330050), la vitesse du métabolisme dans le foie de souris était 54 fois (par le CGA 322704) et 87 fois (par le CGA 330050) plus grande que dans le foie de rat, et 371 fois et 238 fois plus grande, respectivement, que dans le foie humain. (Numéro de l'ARLA 859909) Du thiaméthoxame radiomarqué au ^{14}C (cycle oxadiazine) a été administré par gavage à des souris Tif:MAG (mâles/femelles) sous forme de dose unique de 0,5 ou 100 mg/kg p.c. Les animaux ont été sacrifiés 3 jours plus tard. L'absorption était élevée (74 – 93 % de la DA) et semblable d'un sexe et d'une dose à l'autre; elle ne semblait pas saturée à la dose élevée. Les concentrations de résidus dans les tissus étaient peu élevées 72 heures après l'administration de la dose, les valeurs les plus élevées étant constatées dans le foie. À la dose élevée, les concentrations de résidus dans les tissus 72 heures après l'administration de la dose étaient environ 200 fois plus élevées, ce qui correspondait à la différence de 200 fois entre les doses. Les plus fortes concentrations de résidus ont été observées dans le foie. Les mâles ont conservé des quantités plus importantes de radioactivité que les mâles. Dans les deux groupes, la radioactivité totale était inférieure à 1 % de la DA au moment du sacrifice de 72 heures. (Numéro de l'ARLA 859907) Du thiaméthoxame radiomarqué au ^{14}C (cycle oxadiazine) a été administré par gavage à des souris Tif:MAG (mâles et femelles) sous forme dose unique de 0,5 ou 100 mg/kg p.c. Les animaux ont été sacrifiés 3 jours plus tard. Le profil métabolique dans l'urine et les excréments était indépendant du sexe et de la dose. Le thiaméthoxame inchangé était le principal composant dans les excreta, représentant de	

Type d'étude, espèce, nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
28 à 44 % de la DA. Les principaux métabolites dans les excreta étaient le CGA 265307 et le CGA 322704, qui représentaient de 16 à 22 % et de 12 à 18 % de la DA, respectivement. (Numéro de l'ARLA 859908) Dans une étude spéciale du métabolisme, les métabolites du thiaméthoxame présents dans le plasma et le foie de rat et de souris ont été comparés après un traitement par le régime alimentaire allant de 1 à 50 semaines. Des échantillons de sang et de foie de plusieurs études sur l'exposition par le régime alimentaire ont été utilisés dans le cadre de cette étude. Après 50 semaines d'exposition au thiaméthoxame, les concentrations de thiaméthoxame dans le plasma étaient relativement semblables chez les deux espèces, tandis que les concentrations des métabolites étaient considérablement plus élevées dans le plasma de souris que dans le plasma de rat. Les concentrations de CGA 265307 étaient environ 22 fois plus élevées dans le plasma de souris que dans le plasma de rat après 1 semaine de traitement. Les concentrations de CGA 265307 dans le plasma de souris ont continué d'augmenter par la suite : après 10 semaines de traitement, elles étaient devenues environ 3,6 fois plus élevées qu'elles l'étaient après 1 semaine de traitement. Inversement, les concentrations de CGA 265307 ont diminué dans le plasma de rat. Les concentrations plasmatiques de CGA 265307 et de CGA 330050 étaient jusqu'à 140 fois et 15 fois plus élevées, respectivement, chez la souris que chez le rat. En ce qui concerne les souris Tif:MAG et CD-1 nourries par un régime alimentaire contenant 2 000 ppm du métabolite CGA 322704 pendant jusqu'à 20 semaines, seuls le CGA 322704 et le CGA 265307 ont été détectés dans le plasma. La principale différence entre les rats et les souris sur le plan du métabolisme est la production du métabolite CGA 330050 chez la souris. (Numéro de l'ARLA 859912)	
Études de toxicité aiguë	
Étude de toxicité par voie orale Souris CD-1 Nº de l'ARLA 1178092	DL_{50} = 783/964 mg/kg p.c. (mâles/femelles) DL_{50} combinée = 871 mg/kg p.c. Toutes les mortalités sont survenues dans le jour suivant l'administration de la dose. Les signes cliniques observés le jour de l'administration de la dose étaient : convulsions cloniques, ↓ des mouvements spontanés et décubitus ventral. Le gain de p.c. était réduit chez les femelles survivantes le lendemain de l'administration de la dose. Modérément toxique.
Étude de toxicité par voie orale Rats Sprague-Dawley Nº de l'ARLA 1178091	DL_{50}= 1 563 mg/kg p.c. Toutes les mortalités sont survenues dans les 6 heures suivant l'administration de la dose. Les signes cliniques observés le jour de l'administration de la dose étaient : ptosis, ↓ des mouvements spontanés et convulsions toniques. Le gain de p.c. était réduit pendant 2 jours chez tous les animaux traités par la dose. Légèrement toxique.
Étude de toxicité par voie orale (métabolite CGA 322704) Rats Sprague-Dawley	**DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c.** Aucune mortalité. Signes cliniques : tremblements, horripilation et posture voûtée chez tous les animaux rétablis le jour 1. **Faible toxicité.**

Type d'étude, espèce, nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
Nº de l'ARLA 1178093	
Étude de toxicité par voie cutanée Rats Sprague-Dawley Nº de l'ARLA 1178094	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c. Pas de mortalité, de signe clinique de toxicité ni d'effet sur le p.c. Faible toxicité.
Étude de toxicité par inhalation (nez seulement) Rats Sprague-Dawley Nº de l'ARLA 1178095	CL_{50} > 3,72 mg/L Pas de mortalité ni de signe clinique de toxicité. Légère ↓ du p.c. chez 2 femelles traitées par la dose maximale le jour 7 de l'étude, suivie d'un rétablissement le jour 14. Faible toxicité.
Essai d'irritation cutanée Lapins japonais blancs Nº de l'ARLA 1178096	CMM = 0 CIM = 10,0 (1 h) Rougeur et inflammation légères de la conjonctive après 1 heure, accompagnées de fermeture des yeux et d'un écoulement plus abondant que la normale. Absence de tout signe d'irritation après 24 heures. Irritation minime.
Essai d'irritation cutanée Lapins japonais blancs Nº de l'ARLA 1178097	CMM = 0 CIM = 0 Aucun signe d'irritation chez les animaux à l'étude. Non irritant.
Essai de sensibilisation cutanée (maximisation) Cobayes Pirbright White Nº de l'ARLA 1178099	N'est pas un sensibilisant cutané.
Étude de toxicité par voie orale (régime alimentaire), 90 jours Souris Tif:MAGf Nos de l'ARLA 1178100 et 1178101	DSENO = 14/19 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) DMENO = 176/231 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) Effets à la DMENO : ↑ des hypertrophies hépatocellulaires; ↓ du poids des reins (mâles).
Étude de toxicité par voie orale (gavage), 28 jours, aux fins de détermination des doses	La DSENO n'a pas été établie, car il s'agissait d'une étude de détermination des doses. 100 mg/kg p.c./jour : altérations hyalines de l'épithélium des tubules rénaux (non présentes chez les animaux traités par la dose maximale)

Type d'étude, espèce, nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
Rats Tif:RAlf mâles Nº de l'ARLA 1178137	≥ 300 mg/kg p.c./jour : ↑ du poids du foie, dilatation du bassinet du rein, hypertrophie hépatocellulaire, ↑ de la stéatose des cellules de la corticosurrénale 1 000 mg/kg p.c./jour : ↓ de la prise de p.c., ↓ des protéines plasmatiques, ↑ de l'AST, de l'ALP et de la γ-glutamyltransférase, ↓ du poids du thymus.
Étude de toxicité par voie orale (régime alimentaire), 28 jours Rats Tif:RAlf Nos de l'ARLA 1178135 et 859918	DSENO = 8,0/211 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) DMENO = 82/763 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) Effets à la DMENO : altérations hyalines minimes à modérées de l'épithélium des tubules rénaux, prolifération des basophiles dans les tubules rénaux, dilatation minime à modérée du bassinet du rein (mâles); ↓ du p.c. et de la CA, ↑ du cholestérol, de l'urée et du sodium, ↑ du poids du foie, hypertrophie minime à marquée des cellules hépatiques, stéatose minime à modérée de la corticosurrénale, ↑ du poids absolu des reins, ↑ du poids relatif des surrénales, cholangiofibrose minime et localisée des voies biliaires intrahépatiques, hypertrophie hépatocellulaire minime, dilatation minime du bassinet du rein, hypertrophie de l'épithélium folliculaire de la thyroïde (femelles). Le traitement des mâles a entraîné une hausse de l'accumulation de l'α2u-globuline dans les reins. Aucune observation semblable n'a été faite chez les femelles traitées ni chez les animaux témoins de l'un ou l'autre des sexes.
Étude de toxicité par voie orale (régime alimentaire), 90 jours Rats Tif:RAlf Nos de l'ARLA 1178103, 859915	DSENO = 1,7/93 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) DMENO = 18/182 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) Effets à la DMENO : altérations hyalines minimes à marquées de l'épithélium des tubules rénaux, ↑ de l'incidence des lésions tubulaires chroniques, dilatation légère à marquée du bassinet du rein (mâles); ↓ du chlorure, ↓ du sodium, infiltration lymphohistiocytaire minime du parenchyme rénal, ↑ de l'incidence des lésions tubulaires chroniques et ↑ de l'intensité de la néphrocalcinose, hématopoïèse extramédullaire dans la rate, stéatose minime à modérée de la corticosurrénale (femelles). Le traitement des mâles par 5 000 ppm a entraîné une légère hausse de l'accumulation de l'α2u-globuline dans les reins. Aucune observation semblable n'a été faite chez les femelles traitées ni chez les animaux témoins de l'un ou l'autre des sexes.
Étude de toxicité par voie orale (régime alimentaire), 28 jours Beagles Nº de l'ARLA 1178154	DSENO non établie (2/sexe/dose) 48/43 mg/kg p.c./jour (dose maximale d'essai) : ↓ du p.c. et de la CA, ↑ de l'urée, ↓ du poids du thymus, accumulation minime de pigments dans les cellules de Kupffer du foie, atrophie minime à modérée de la pulpe blanche/zone marginale de la rate, atrophie minime à marquée du thymus; ↑ de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des GR, leucopénie, ↑ de l'ALT, ↑ du poids de la thyroïde (mâles); ↓ de la numération leucocytaire, ↑ de la

Type d'étude, espèce, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	créatinine, ↓ du poids absolu du cerveau (femelles).
Étude de toxicité par voie orale (régime alimentaire), 90 jours Beagles N° de l'ARLA 1178104	DSENO = 8,2/9,3 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) DMENO = 32/34 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) Effets à la DMENO : ↑ du temps de prothrombine, ↓ du calcium et du rapport A-G, ↓ de l'ALT; ↓ du cholestérol et des phospholipides (mâles); ↓ de l'albumine (femelles)
Étude de toxicité par voie orale (régime alimentaire), 12 mois Beagles N° de l'ARLA 1178105	DSENO = 4,1/4,5 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) DMENO = 21/25 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) Effets à la DMENO : ↑ de la créatinine et de l'urée, ↓ de l'ALT; atrophie des tubes séminifères (mâles); ↓ passagère de la CA (femelles)
Étude de toxicité par voie cutanée, 28 jours Rats Tif:RAlf N° de l'ARLA 1178136	DSENO = 250/60 mg/kg p.c./jour mâles/femelles DMENO = 1 000/250 mg/kg p.c./jour mâles/femelles Effets à la DMENO : légère ↓ du p.c., altérations hyalines minimes des tubules rénaux (mâles); ↑ du glucose et de l'ALP, infiltration cellulaire inflammatoire minime dans le foie, dégénérescence hépatocellulaire minime (femelles)
Étude de toxicité par voie orale (régime alimentaire), 78 semaines Souris Tif:MAGf N^{os} de l'ARLA 1178113 et 1178114	DSENO = 2,6/3,7 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) DMENO = 64/88 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) Effets à la DMENO : hypertrophie hépatocellulaire, foyers d'altération cellulaire, nécrose d'hépatocytes isolés, ↑ de l'activité mitotique, infiltration cellulaire inflammatoire, dépôt de pigments; hyperplasie des cellules de Kupffer (mâles); ↑ du poids du foie, ↑ de l'incidence des adénomes hépatocellulaires (femelles) ≥ 162/215 mg/kg p.c./jour : ↑ de l'incidence des adénocarcinomes hépatocellulaires; ↑ du poids du foie, ↑ de l'incidence des adénomes hépatocellulaires (mâles); 354/479 mg/kg p.c./jour : ↑ de l'incidence des hypertrophies hépatocellulaire, nécrose d'hépatocytes isolés, infiltration cellulaire inflammatoire et accumulation de pigments dans les cellules de Kupffer (sacrifice en cours d'essai à 9 mois), ↓ du p.c. et de la prise de p.c., hématopoïèse extramédullaire dans la rate, hyperplasie de l'épithélium de l'estomac glandulaire. Aux doses de 0/0, 0,7/0,9, 2,6/3,7, 64/88, 162/215 et 354/479 mg/kg p.c./jour, chez les mâles/femelles, respectivement : Adénomes hépatocellulaires Mâles : 11/50[a], 5/50, 10/49, 17/50, 27/50**, 40/50** Femelles : 0/50[a], 0/50, 0/50, 5/50*, 8/50**, 31/50** (intervalle des témoins historiques : mâles 10 – 46 %; femelles 0 – 8 %)

Type d'étude, espèce, nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
	Carcinomes hépatocellulaires Mâles : 1/50[a], 4/50, 2/50, 5/50, 7/50*, 20/50** Femelles : 0/50[a], 0/50, 0/50, 0/50, 2/50, 11/50** (intervalle des témoins historiques : mâles 0 – 24 %; femelles 0 – 2 %) Adénome et carcinomes confondus Mâles : 12/50[a], 7/50, 12/50, 19/50, 27/50**, 45/50** Femelles : 0/50[a], 0/50, 0/50, 5/50*, 9/50**, 32/50** * $p < 0,05$ par rapport aux témoins ** $p < 0,01$ par rapport aux témoins [a] indique une tendance linéaire, $p < 0,01$ Signes d'oncogénicité.
Étude de toxicité par voie orale (régime alimentaire), 2 ans Rats Tif:RAlf Nos de l'ARLA 1178121, 1178122, 1178123, 859916 et 859917	DSENO = 21/50 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) DMENO = 63/155 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) Effets à la DMENO : légère ↑ de la consommation d'eau, ↑ de l'incidence des infiltrations de lymphocytes dans les reins et des néphropathies chroniques (mâles); ↓ de la prise de p.c., ↑ de l'incidence des foyers d'altération cellulaire dans le foie, ↑ de l'incidence des lésions tubulaires chroniques dans les reins (femelles). Aucun signe d'oncogénicité. Le traitement des mâles par 1 500 ppm pendant 52 semaines ou 2 ans a entraîné une légère hausse de l'accumulation de l'α2u-globuline dans les reins. Aucune observation semblable n'a été faite chez les femelles traitées ni chez les animaux témoins de l'un ou l'autre des sexes.
Essai de mutation inverse bactérienne Nº de l'ARLA 1178144	Résultat négatif dans les souches TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537 de *Salmonella typhimurium* et dans la souche WP2uvrA d'*E. coli* en présence ou en l'absence d'activation métabolique
Essai de mutation inverse bactérienne Nº de l'ARLA 1188411	Résultat négatif dans les souches TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537 de *Salmonella typhimurium* en présence ou en l'absence d'activation métabolique
Essai d'aberration chromosomique in vitro Nº de l'ARLA 1178145	Résultat négatif dans les cellules V79 de hamster chinois en présence ou en l'absence d'activation métabolique
Synthèse non programmée de l'ADN in vitro Nº de l'ARLA 1178148	Résultat négatif dans les hépatocytes primaires de rat Tif:RAlf en présence ou en l'absence d'activation métabolique
Essai d'aberration chromosomique in vitro Nº de l'ARLA 1178146	Résultat négatif dans les cellules ovariennes de hamster chinois (CCL 61) en présence ou en l'absence d'activation métabolique

Type d'étude, espèce, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Test in vivo du micronoyau de la moelle osseuse N° de l'ARLA 1178147	Résultat négatif chez les souris Tif:MAGf en présence ou en l'absence d'activation métabolique
Étude de toxicité pour la reproduction par voie orale (régime alimentaire) aux fins de détermination des doses Rats Tif:RAlf N° de l'ARLA 1178127	La DSENO n'a pas été établie, car il s'agissait d'une étude de détermination des doses. ≥ 75 mg/kg p.c./jour : ↓ de la prise de p.c. durant la période précédant l'accouplement (femelles) ≥ 126/136 mg/kg p.c./jour : ↓ de la CA durant la période précédant l'accouplement 241/275 mg/kg p.c./jour (plus forte dose à l'essai) : ↓ de la prise de p.c. durant la période précédant l'accouplement (mâles); ↓ de la prise de p.c. durant la lactation (femelles)
Étude de toxicité pour la reproduction par voie orale (régime alimentaire) sur deux générations Rats Tif:RAlf N^{os} de l'ARLA 1178124,1178125, 1178126, 1178143, 1063161, 1996080 et 1997353	<u>Toxicité pour les parents</u> DSENO = 1,8/202 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) DMENO = 61/indéterminée (dose maximale d'essai) (mâles/femelles) Effets à la DMENO : ↑ de l'incidence des altérations hyalines des tubules rénaux (F_0 et F_1) et cylindres dans les tubules rénaux (F_0) (mâles) 158/202 mg/kg p.c./jour : légère ↓ de la prise de p.c. (F_0 et F_1), ↑ de l'incidence des cylindres dans les tubules rénaux (F_1) (mâles); altérations hyalines des tubules rénaux (1 femelle de la génération F_1) <u>Toxicité pour les descendants</u> DSENO = 2,4 mg/kg p.c./jour DMENO = 79 mg/kg p.c./jour Effets à la DMENO : ↓ du p.c. et de la prise de p.c. (F_{2a} et F_{2b}, JPN 7, 14 et/ou 21) (femelles) 202 mg/kg p.c./jour : ↓ du p.c. et de la prise de p.c. (F_{1a}, F_{1b}, F_{2a} et F_{2b} JPN 7, 14 et/ou 21) <u>Toxicité pour la reproduction</u> DSENO = 0,6/79 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) DMENO = 1,8/202 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) Effets à la DMENO : ↑ de l'incidence et de la gravité des atrophies des tubes séminifères dans les testicules (F_1 : 6/30, 8/30, 15/30, 24/30 et 14/30 aux doses de 0, 10, 30, 1 000 et 2 500 ppm) (mâles); légère ↓ de la taille moyenne des portées à la mise bas (F_{1a} et F_{1b}) (femelles) 158 mg/kg p.c./jour : ↓ du poids absolu des testicules (F_1) (mâles)

Type d'étude, espèce, nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
	Signes de sensibilité chez les petits (effets au niveau des testicules constatés uniquement après une exposition in utero et postnatale). Des résultats équivoques concernant la motilité des spermatozoïdes (↓ à toutes les doses d'essai sans relation apparente avec la dose) ont fait l'objet d'un examen approfondi dans une étude complémentaire distincte, laquelle n'a révélé aucun effet du traitement sur la motilité des spermatozoïdes; toutefois, l'étude en question visait uniquement les animaux de la génération F_0, alors que les atrophies des tubes séminifères avaient été observées chez des animaux de la génération F_1.
Étude complémentaire : étude approfondie sur les spermatozoïdes (régime alimentaire, 10 semaines) Rats Tif:RAlf Nº de l'ARLA 1178125	Complémentaire 165 mg/kg p.c./jour (dose maximale d'essai) : ↓ du p.c., ↓ de la prise de p.c. et ↓ de la CA. Aucun effet lié au traitement sur le nombre total de spermatozoïdes dans les testicules ni sur la concentration de spermatozoïdes dans le liquide luminal de la queue de l'épididyme, la motilité des spermatozoïdes dans l'épididyme ou la morphologie des spermatozoïdes.
Étude de toxicité pour la reproduction par voie orale (régime alimentaire) sur deux générations Rats Tif:RAlf Nºs de l'ARLA 859896 à 859905	<u>Toxicité pour les parents</u> DSENO = 3,0/3,1 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) DMENO = 62/62 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) Effets à la DMENO : ↑ de l'incidence des cylindres dans les tubules rénaux et des gouttelettes hyalines (F_0 et F_1) (mâles); ↓ du poids absolu de l'hypophyse (15 %) (F_0) (femelles) 156/159 mg/kg p.c./jour : ↑ poids relatif du foie (F_1); ↓ du p.c., de la prise de p.c. et de la CA (F_0), ↑ du poids relatif des surrénales et des reins (F_0), ↑ de l'hyperplasie de la corticosurrénale (F_0) (mâles) <u>Toxicité pour les descendants</u> DSENO = 62/62 mg/kg p.c./jour (femelles) DMENO = 156/159 mg/kg p.c./jour (femelles) Effets à la DMENO : mortalité des petits (semaines 3 à 4), ↓ du poids des portées (F_1 et F_2, durant la lactation); retard de séparation du prépuce (mâles de la génération F_2) <u>Toxicité pour la reproduction</u> DSENO = 1,2/159 mg/kg p.c./jour mâles/femelles DMENO = 3,0/indéterminée (dose maximale d'essai) mâles/femelles Effets à la DMENO : ↓ du nombre total de spermatozoïdes et du nombre de spermatozoïdes/g de poids des testicules (F_1) (mâles) ≥ 62 mg/kg p.c./jour : ↑ du poids relatif des épididymes et des testicules (F_1) (mâles)

Type d'étude, espèce, nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
	156 mg/kg p.c./jour : léger retard de séparation du prépuce (F_1), ↑ du poids absolu des épididymes (F_1), ↑ du poids des vésicules séminales (F_0), ↑ des spermatozoïdes présentant une baisse de vitesse linéaire, de vitesse curviligne et de vitesse selon la trajectoire moyenne (F_1), ↑ de l'incidence des spermatozoïdes anormaux (F_0), destruction ou désorganisation minimes des cellules germinales et vacuolisation des cellules de Sertoli dans les testicules (F_1) (mâles). Signes de sensibilité chez les petits (effets au niveau des spermatozoïdes constatés uniquement après une exposition in utero et postnatale).
Étude de toxicité pour le développement par voie orale (gavage) aux fins de détermination des doses Rats Tif:RAlf Nos de l'ARLA 1178116 et 1178117	La DSENO n'a pas été établie, car il s'agissait d'une étude de détermination des doses. <u>Toxicité maternelle</u> ≥ 500 mg/kg p.c./jour : ↓ de la prise de p.c. (durant la première moitié de la période de traitement), ↓ de la CA (durant la période de traitement) 1 000 mg/kg p.c./jour : ↓ du p.c. (durant la première moitié de la période de traitement), horripilation, hypoactivité et posture voûtée (durant la période de traitement) <u>Toxicité pour le développement</u> 1 000 mg/kg p.c./jour : ↓ du p.c. des fœtus
Étude de toxicité pour le développement par voie orale (gavage) Rats Tif:RAlf Nº de l'ARLA 1178115	<u>Toxicité maternelle</u> DSENO : 30 mg/kg p.c./jour DMENO : 200 mg/kg p.c./jour Effets à la DMENO : ↓ de la prise de p.c. (durant la première moitié de la période de traitement), ↓ de la CA (durant la période de traitement) <u>Toxicité pour le développement</u> DSENO : 200 mg/kg p.c./jour DMENO : 750 mg/kg p.c./jour Effets à la DMENO : ↓ du p.c. des fœtus, ↑ de l'incidence des anomalies squelettiques (asymétrie de la 6e sternèbre, ossification irrégulière de l'os occipital) Toxicité pour le développement en présence de toxicité maternelle.
Étude de toxicité pour le développement par voie orale (gavage) aux fins de détermination des doses Lapins russes (souche Chbb:HM)	La DSENO n'a pas été établie, car il s'agissait d'une étude de détermination des doses. <u>Toxicité maternelle</u> ≥ 50 mg/kg p.c./jour : ↓ de la prise de p.c. et de la CA (durant la période de traitement) ≥ 150 mg/kg p.c./jour : ↓ du p.c. (durant la période de traitement), ↓ du

Type d'étude, espèce, nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
Nos de l'ARLA 1178119 et 1178120	poids moyen des utérus gravides 500 mg/kg p.c./jour : toutes les mères sont mortes entre les jours de gestation 10 et 16 Toxicité pour le développement ≥ 150 mg/kg p.c./jour : ↓ du p.c. des fœtus
Étude de toxicité pour le développement par voie orale (gavage) Lapins russes (souche Chbb:HM) Nº de l'ARLA 1178118	Toxicité maternelle DSENO = 50 mg/kg p.c./jour DMENO = 150 mg/kg p.c./jour Effets à la DMENO : 3 mortalités non prévues, hémorragie utérine, écoulement hémorragique dans la région périnéale, ↓ du p.c. (durant la période de traitement), ↓ de la CA (durant la période de traitement), ↑ des pertes post-implantation Toxicité pour le développement DSENO = 50 mg/kg p.c./jour DMENO = 150 mg/kg p.c./jour Effets à la DMENO : ↓ du p.c. des fœtus et légère ↑ de l'incidence des anomalies squelettiques (sternèbres fusionnées ou asymétriques) - non statistiquement significative : ↑ uniquement dans les fœtus, dépassant seulement légèrement la limite supérieure de l'intervalle des témoins historiques Toxicité pour le développement en présence de toxicité maternelle.
Étude de neurotoxicité aigüe par voie orale (gavage) Rats Sprague-Dawley Nº de l'ARLA 1178165	DSENO = 100 mg/kg p.c. DMENO = 500 mg/kg p.c. Effets à la DMENO : affaissement de la paupière supérieure, ↓ de la température rectale, ↑ de la force de préhension des membres antérieurs et ↓ de l'activité locomotrice Aucun signe de neuropathologie.
Étude de neurotoxicité par voie orale (régime alimentaire), 13 semaines Rats Sprague-Dawley Nº de l'ARLA 1178133	DSENO = 95/216 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) (dose maximale d'essai) Cette étude n'a fait ressortir aucun effet systémique ou neurologique lié au traitement.
Étude de neurotoxicité pour le développement par voie orale (régime alimentaire) aux fins de détermination des doses	La DSENO n'a pas été établie, car il s'agissait d'une étude de détermination des doses. Toxicité maternelle 213 mg/kg p.c./jour : ↓ du p.c. (faible à cette dose; durant la gestation) et de la CA (jours de gestation 11 – 18, JPN 8 – 11)

Type d'étude, espèce, nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
Rats (souche Alpk:APfSD) Nº de l'ARLA 1036615	 362 mg/kg p.c./jour : ↓ du p.c. et de la CA (durant la gestation et la lactation) Toxicité pour les descendants 213 mg/kg p.c./jour : ↓ du p.c. des petits (à la naissance); ↓ de la prise de p.c. (JPN 15 et 22) (mâles) 362 mg/kg p.c./jour: ↓ du p.c. des petits et de la prise de p.c. (à la naissance et tout au long de la période postnatale)
Étude de neurotoxicité pour le développement par voie orale (régime alimentaire) Rats (souche Alpk:APfSD) Nos de l'ARLA 1036606 à 1036611 et 1036617 à 1036621	Toxicité maternelle DSENO = 35 mg/kg p.c./jour DMENO = 298 mg/kg p.c./jour Effets à la DMENO : ↓ du p.c., de la prise de p.c. et de la CA (durant la gestation et la lactation) Toxicité pour les descendants DSENO = 35 mg/kg p.c./jour DMENO = 298 mg/kg p.c./jour Effets à la DMENO : ↓ du p.c. des petits, ↓ du poids absolu du cerveau (JPN 12), ↓ considérable de l'épaisseur du cortex dorsal et de la largeur du thalamus, du thalamus et du cortex mis ensemble ainsi que de l'hippocampe (JPN 63), ↓ du poids absolu du cerveau (JPN 63), ↓ considérable de l'épaisseur de la couche moléculaire du cervelet et de la longueur du cervelet (JPN 12), retard de la maturation sexuelle, ↓ considérable de l'épaisseur du cortex piriforme et du corps calleux et de la hauteur du thalamus (JPN 63) (mâles), ↓ considérable de la largeur du thalamus (JPN 12) (femelles). Effets graves chez les petits en présence de toxicité maternelle.
Étude des effets sur les paramètres biochimiques du foie, étude de toxicité par le régime alimentaire de 14 jours Souris Tif:MAGf Nº de l'ARLA 1178140	20 mg/kg p.c./jour : légère ↑ de l'activité PROD et BROD (femelles) ≥ 74/92 mg/kg p.c./jour : ↑ de l'activité PROD et BROD; légère ↑ de l'activité PROD et BROD (mâles); légère ↑ de l'activité EROD (femelles) 367/486 mg/kg p.c./jour : légère ↑ du poids du foie, ↑ modérée de l'activité du cytochrome P450, ↑ légère à modérée de l'activité de plusieurs enzymes microsomales, légère ↑ du glutathion S-transférase cytosolique; ↑ de l'activité PROD et BROD (mâles); légère ↑ des concentrations de protéines microsomales dans le foie (femelles)
Évaluation de la prolifération des hépatocytes, étude de toxicité par le régime alimentaire (3, 7, 13, 27 ou 59 jours)	20 mg/kg p.c./jour : ↑ de l'indice de marquage BrdU (jour 7) (femelles) 72/87 mg/kg p.c./jour : ↑ de l'indice de marquage BrdU *mâles : jours 13, 27 et 59; femelles : jours 7 et 13) 386/463 mg/kg p.c./jour : ↑ du poids du foie, foie tacheté,

Type d'étude, espèce, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Souris Tif:MAGf N° de l'ARLA 1178141	gluconéogenèse/stéatose hépatique, nécrose, apoptose et pigmentation des hépatocytes à 59 jours, ↑ de l'indice de marquage BrdU (jours 3, 7, 13 et 59)
Détermination de l'induction des enzymes hépatiques, étude de toxicité par le régime alimentaire (7, 14, 28 ou 60 jours) Souris Tif:MAG mâles N° de l'ARLA 859919	≥ 448 mg/kg p.c./jour : légère ↓ teneur en protéines cytosoliques (28 jours), légère ↓ activité glutathion réductase (60 jours), ↑ activité glutathion S-transférase et activité γ-glutamylcystéine synthétase (tous les points dans le temps) 976 mg/kg p.c./jour : légère ↓ de la teneur en protéines cytosoliques (60 jours)
Détermination des paramètres indicateurs du stress oxydatif, étude de toxicité par le régime alimentaire (7, 14, 28 ou 60 jours) Souris Tif:MAG mâles N° de l'ARLA 859920	Aucune mortalité ni aucun signe clinique de toxicité en lien avec le traitement n'ont été constatés. ≥ 448 mg/kg p.c./jour : légère ↑ des concentrations plasmatiques moyennes de 8-isoprostane F2α libre (à compter du jour 14), ↑ des concentrations hépatiques moyennes de glutathion réduit (tous les points dans le temps) 976 mg/kg p.c./jour : ↓ du p.c. final, ↓ de la prise de p.c. (tout au long de l'étude), légère ↓ des concentrations hépatiques moyennes de 8-isoprostane F2α (7 jours), légère ↓ des concentrations hépatiques moyennes de glutathion oxydé (28 jours) Aucun signe de stress oxydatif n'a été constaté dans le foie des souris traitées, comme en témoigne la faible variation des antioxydants (α-tocophérol) et des indicateurs de peroxydation (glutathion oxydé et malondialdéhyde).
Étude d'hépatotoxicité comparative chez des souris sevrées (âgées de 21 jours) et des souris adultes exposées au thiaméthoxame par le régime alimentaire pendant 7 jours Souris Tif:MAG mâles N° de l'ARLA 859925	Aucune mortalité, aucun signe clinique de toxicité, aucun effet sur le poids corporel ni aucune altération des concentrations plasmatiques d'enzymes hépatiques n'ont été signalés chez les souris sevrées ou chez les souris adultes dans le cadre de cette étude. Souris adultes : ≥ 62 mg/kg p.c./jour : ↓ du cholestérol 314 mg/kg p.c./jour : vacuolisation des hépatocytes centrolobulaires et ↓ de l'éosinophilie hépatique Souris sevrées : ≥ 151 mg/kg p.c./jour : ↓ du cholestérol 314 mg/kg p.c./jour : vacuolisation des hépatocytes centrolobulaires et ↓ de l'éosinophilie hépatique (fréquence semblable, mais gravité moindre que chez les souris adultes) Les concentrations de thiaméthoxame et de CGA 265307, de CGA 322704

Type d'étude, espèce, nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
	et de CGA 330050 étaient plus élevées chez l'ensemble des animaux sevrés comparativement aux animaux adultes, mais elles n'ont pas provoqué d'effets toxiques pour le foie.
Analyse histochimique de l'apoptose dans le foie, étude de toxicité par le régime alimentaire (3, 7, 13, 27 et 59 jours, ainsi que 9 mois) Souris Tif:MAG mâles Nº de l'ARLA 859914	Cet examen rétrospectif d'études menées sur des souris exposées par le régime alimentaire pendant diverses périodes a révélé ce qui suit : ≥ 25 mg/kg p.c./jour : ↑ significative du nombre d'apoptoses, pour la plupart dans la région centrolobulaire à proximité de veines centrales (après 59 jours) 314 mg/kg p.c./jour : ↑ significative du nombre d'apoptoses, pour la plupart dans la région centrolobulaire à proximité de veines centrales (après 9 mois)
Étude d'hépatotoxicité comparative des métabolites dans 2 souches de souris différentes, régime alimentaire (1, 10 et 20 semaines) Souris Tif:MAGf et CD-1 mâles Nos de l'ARLA 859927 859928, 859933, 859934, 859935	Les animaux ont reçu 0 ou 2 500 ppm de thiaméthoxame (~ 0 ou 314 mg/kg p.c./jour), 2 000 ppm de CGA 322704 ou 500 ppm de CGA 265307 pendant jusqu'à 20 semaines. L'étude n'a fait ressortir aucun signe clinique de toxicité lié au traitement, aucun effet sur les paramètres hématologiques, aucune anomalie macroscopique ni aucune mortalité. Aucune ↑ de l'indice de marquage BrdU chez les souris traitées par le CGA 322704 n'a été enregistrée à quelque point dans le temps que ce soit. Souris Tif:MAGf : CGA 322704 : légère ↓ du p.c., ↓ de l'EA (semaines 1 – 4, moins prononcée les semaines 5 – 8), ↓ du poids des reins (semaines 1 et 20), ↑ du poids du foie (10 et 20 semaines); CGA 265307 : légère ↑ du p.c., ↑ du poids du foie (10 semaines), ↓ de l'indice de marquage BrdU médian (10 semaines); thiaméthoxame : ↓ des protéines totales et du cholestérol plasmatique (tous les points dans le temps), ↓ de l'albumine et ↑ de l'infiltration cellulaire inflammatoire et de l'indice de marquage BrdU médian (20 semaines), ↑ des apoptoses des hépatocytes (10 semaines), ↓ du poids des reins et ↑ du poids du foie (1, 10 et 20 semaines), ↑ de l'ALT, nécrose hépatocytaire et hypertrophie hépatocellulaire caractérisées par le gonflement des hépatocytes centrolobulaires et médiolobulaires et ↑ du glycogène, graisses et du REL dans le cytoplasme (10 et 20 semaines) Souris CD-1 : CGA 322704 : ↓ du p.c. (10 animaux sacrifiés prématurément les semaines 10 et 11), ↓ de l'EA (semaines 1-4, moins prononcée les semaines 5-8), ↓ du poids des reins (semaines 1, 10 et 20), ↓ du poids du foie (1 semaine); CGA 265307 : ↓ du poids des reins (10 semaines); thiaméthoxame : légère ↓ du p.c., légère ↓ de l'albumine, des protéines totales et du cholestérol dans le plasma (tous les points dans le temps), ↑ de l'ALT, ↓ du poids des reins, ↑ de la nécrose hépatocytaire, ↑ de l'apoptose et de la pigmentation des hépatocytes, ↑ de l'indice de marquage BrdU médian et ↑ des hypertrophies hépatocellulaires caractérisées par le gonflement des hépatocytes centrolobulaires et médiolobulaires et ↑ du glycogène, des graisses et du REL dans le cytoplasme (10 et 20 semaines), ↑ infiltration cellulaire inflammatoire (20 semaines).

Type d'étude, espèce, nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
	Les effets toxiques sur le foie, qui étaient semblables dans les 2 souches de souris, ont été largement attribués au thiaméthoxame et non aux métabolites principaux.
Évaluation de la prolifération des hépatocytes, étude de toxicité par le régime alimentaire de 40 semaines Souris Tif:MAG mâles Nº de l'ARLA 859932 (étude satellite du nº de l'ARLA 859923)	≥ 62 mg/kg p.c./jour : ↑ de l'index mitotique des hépatocytes (indice de marquage BrdU)
Rôle de l'oxyde nitrique dans l'hépatotoxicité, étude in vitro Souris Tif:MAG Nº de l'ARLA 859924	Le métabolite CGA 265307 a inhibé l'oxyde nitrique synthase dans une mesure semblable à l'inhibiteur sélectif de l'iNOS L-NAME. Le thiaméthoxame et les métabolites CGA 322704, CGA 330050, NOA 421276, NOA 412275 et NOA 404617 inhibaient moins efficacement l'iNOS dans l'intervalle des concentrations de substrats allant de 0 à 0,5 mM.
Rôle de l'oxyde nitrique dans l'hépatotoxicité, étude de toxicité par le régime alimentaire Souris Tif:MAG mâles Nº de l'ARLA 859924	Les animaux ont reçu soit 0 ou 2 000 ppm de CGA 652307 dans leur régime alimentaire pendant 7 jours puis une injection intrapéritonéale de 10 uL/kg de CCl_4, soit 0, 10 ou 20 uL/kg de CCl_4 seul. Expérience in vivo : CGA 652307 : aucun signe d'hépatotoxicité CGA 652307 et CCl_4 par voie intrapéritonéale : ↑ de l'ALT (plus prononcée chez les animaux traités par voie intrapéritonéale de CCl_4 seul), inhibition de l'oxyde nitrique synthase (dans une mesure semblable à l'inhibiteur sélectif de l'iNOS L-NAME), signes d'hépatotoxicité à l'examen microscopique du foie (aucun autre détail disponible) ≥ 10 µL/kg de CCl_4 seul injecté par voie intrapéritonéale : légère ↑ de l'ALT (pic 16 heures après l'administration de la dose), ↑ du TNFα (16 heures après l'administration de la dose) 20 µL/kg de CCl_4 seul injecté par voie intrapéritonéale : ↑ de l'ALT, ↑ des taux sériques de nitrites (20 heures après l'administration de la dose) L'étude n'a révélé aucune diminution de l'iNOS ni du NO in vivo. Aucune mortalité ni aucun signe clinique de toxicité en lien avec le traitement n'ont été constatés.

Type d'étude, espèce, nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
Détermination du stress oxydatif dans le foie, étude de toxicité par le régime alimentaire (10, 20, 30, 40 ou 50 semaines) Souris Tif:MAG mâles Nº de l'ARLA 859921	≥ 314 mg/kg p.c./jour : ↓ du p.c. final, ↑ de l'incidence des accentuations de l'aspect lobulaire du foie corrélée avec une stéatose hépatique (après 10, 30 et 40 semaines), ↑ du glutathion oxydé dans le foie (après 10 et 50 semaines), ↑ de l'activité γ-glutamylcystéine synthétase, de l'activité glutathion S-transférase moyenne dans le foie et des concentrations hépatiques moyennes de glutathion réduit, et hypertrophie et nécrose des hépatocytes caractérisées par le gonflement des hépatocytes centrolobulaires et médiolobulaires et ↑ du glycogène, des graisses et du REL dans le cytoplasme (tous les points dans le temps) 684 mg/kg p.c./jour : ↑ de l'incidence des apoptoses d'hépatocytes principalement dans la région centrolobulaire, légère ↓ des concentrations hépatiques moyennes de 8-isoprostane F2α (à compoter de 20 semaines), ↑ du glutathion oxydé dans le foie (tous les points dans le temps)
Évaluation de la prolifération et de l'apoptose des hépatocytes, étude de toxicité par le régime alimentaire (10, 20, 30, 40 ou 50 semaines) Souris Tif:MAG mâles Nº de l'ARLA 859923	Aucune mortalité ni aucun signe clinique en lien avec le traitement n'ont été constatés durant l'étude. ≥ 62 mg/kg p.c./jour : nécrose hépatocytaire touchant des cellules isolées ou de petits groupes de cellules, principalement dans la région centrolobulaire, généralement accompagnée de cellules inflammatoires (à compter de la semaine 40), accentuation de l'aspect lobulaire du foie, infiltration cellulaire inflammatoire du foie corrélée avec une stéatose hépatique (à compter de la semaine 30), ↑ de l'incidence et/ou de la gravité de la pigmentation sous forme de grains jaune-brun dans le cytoplasme des hépatocytes centrolobulaires (semaine 50), ↑ de la densité médiane des cassures révélée par la technique de marquage des extrémités dUTP par une transférase désoxynucléotide. ≥ 151 mg/kg p.c./jour : ↓ de la CA (à compter de la semaine 40), ↑ de l'AST (tous les points dans le temps) et de l'ALT (tous les points dans le temps), ↑ de l'incidence et/ou de la gravité des apoptoses hépatocytaires touchant des cellules isolées ou de petits groupes de cellules, principalement dans la région centrolobulaire (semaines 20 et 30), ↑ de l'indice de marquage BrdU médian (à compter de la semaine 40) ≥ 314 mg/kg p.c./jour : ↓ du p.c. (semaine 50), ↓ de la CA (à compter de la semaine 9), ↑ du poids relatif du foie (semaines 20 et 40), ↓ du poids absolu des reins (à compter de la semaine 30), ↓ du poids relatif des reins (semaines 30 et 40), ↑ de l'incidence des hypertrophies hépatocellulaires caractérisées par le gonflement des hépatocytes centrolobulaires et médiolobulaires et ↑ du glycogène, des graisses et du REL dans le cytoplasme (à compter de la semaine 30) 684 mg/kg p.c./jour : ↑ du poids relatif du foie (à compter de la semaine 10), ↓ du poids absolu des reins (à compter de la semaine 10), ↓ du poids absolu de la rate (semaine 40), ↑ du poids relatif des testicules (semaines 20 et 40)

Type d'étude, espèce, nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
Étude d'hépatotoxicité comparative des métabolites chez deux espèces d'animaux, régime alimentaire Souris Tif:MAG mâles; rats Tif:RA1f femelles Nº de l'ARLA 859926	Étude 1 (nºs de l'ARLA 859927, 859928, 859933, 859934 et 859935) : 2 500 ppm de thiaméthoxame (~ 314 mg/kg p.c./jour), 2 000 ppm de CGA 322704 ou 500 ppm de CGA 265307 chez des souris mâles pendant 1, 10 ou 20 semaines 314 mg/kg p.c./jour de thiaméthoxame : ↓ du cholestérol plasmatique et des protéines sériques (à compter de la semaine 1), ↑ de l'ALT et hypertrophie, nécrose et apoptose des hépatocytes (à compter de la semaine 10), ↑ de l'AST, des infiltrations cellulaires inflammatoires, de la pigmentation dans le foie et des taux de réplication des hépatocytes (semaine 20) CGA 322704 et CGA 265307 : aucun signe d'hépatotoxicité Étude 2 - CGA 330050 : 0, 500 ou 1 000 ppm de CGA 330050 chez des souris mâles pendant 1 ou 10 semaines ≥ 500 ppm : toxicité semblable à celle observée chez les souris traitées par le thiaméthoxame dans l'étude 1 (↓ du cholestérol plasmatique [4 et 10 semaines]) 1 000 ppm : toxicité semblable à celle observée chez les souris traitées par le thiaméthoxame dans l'étude 1 (↓ des protéines totales [4 et 10 semaines]), ↑ des hypertrophies hépatocellulaires caractérisées par le gonflement et la pâleur des hépatocytes centrolobulaires, l'aspect granuleux ou microvésiculaire du cytoplasme, l'apoptose d'hépatocytes isolés et ↑ du taux de réplication cellulaire (phase S) dans le foie (10 semaines) Étude 3 - CGA 330050 : 0, 500 ou 1 000 ppm de CGA 330050 chez des rats femelles pendant 1 semaine ≥ 500 ppm : ↓ du cholestérol plasmatique, ↑ de l'ALT et de l'AST. Aucun effet sur le poids du foie.
Évaluation de la synthèse réplicative de l'ADN, étude de toxicité par le régime alimentaire de 28 jours Rats Tif:RAIf mâles Nº de l'ARLA 1178139	La coloration immunohistochimique de coupes de foie de mâles témoins et de mâles traités par la dose maximale (~ 711 mg/kg p.c./jour) visant à détecter l'antigène nucléaire de prolifération cellulaire n'a révélé aucun signe de ↑ liée au traitement de la fraction des hépatocytes synthétisant de l'ADN (phase S).
Enquête sur l'induction des enzymes hépatiques, étude de la synthèse réplicative de l'ADN de 10 semaines Rats Tif:RAIf femelles Nº de l'ARLA 859922	L'exposition au thiaméthoxame n'a entraîné aucun effet lié au traitement sur le plan des paramètres suivants : teneur en protéines du foie; activité cytochrome P450, EROD, PROD, BROD ou coumarine 7-hydroxylase; hydroxylation de la testostérone; 11- et 12-hydroxylation de l'acide laurique, UDP-glucuronosyltransférase; glutathion réduit et oxydé; activité γ-glutamylcystéine synthétase cytosolique. ≥ 59 mg/kg p.c./jour : légère ↓ de l'activité enzymatique microsomale méthoxyrésorufine O-déméthylase dans le foie (1 semaine)

Type d'étude, espèce, nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
	180 mg/kg p.c./jour : légère ↑ de l'activité glutathion S-transférase cytosolique, époxyde hydrolase microsomique et β-oxydation peroxysomale dans le foie (10 semaines)
Évaluation de la prolifération et de l'apoptose des hépatocytes, étude de toxicité par le régime alimentaire allant jusqu'à 50 semaines Rats Tif:RAIf femelles Nos de l'ARLA 859929, 859930, 859931	L'étude n'a révélé aucun effet lié au traitement sur la chimie clinique, les caractéristiques des urines, le poids des organes, les paramètres histopathologiques, la prolifération des hépatocytes, le remplacement des cellules ou l'apoptose. ≥ 59 mg/kg p.c./jour : ↑ du volume des urines (11 premières semaines), ↑ significative du pH urinaire (semaine 11), ↓ de la phase S des hépatocytes mononucléés (jusqu'à 31 semaines) 180 mg/kg p.c./jour : ↑ de la posture voûtée ou des signes cliniques de morbidité avant le sacrifice, ↑ des taux de mortalité (jusqu'à 30 semaines), ↓ du p.c., de la prise de p.c. et de la CA (3 premières semaines), ↓ de l'EA (13 premières semaines), ↓ significative du pH urinaire (21-42 semaines), ↑ incidence des lésions des reins (dilatation du bassinet, hypertrophie, pâleur, surface rugueuse, décoloration), de la rate (taille réduite, pâleur), de la vessie (distension, hématurie) et du thymus (taille réduite), ↓ de la phase S des hépatocytes mononucléés (11, 31, 41 et 51 semaines), ↓ du nombre total de corps apoptotiques (2 semaines) Le traitement par le thiaméthoxame d'une durée allant jusqu'à 50 semaines n'a produit aucun effet toxicologique particulier dans le foie des rats.
Sommaire des données sur le cholestérol issues de plusieurs études visant à déterminer les effets qui pourraient être corrélés avec la formation de tumeurs dans les études de longue durée et les études de toxicité par le régime alimentaire Souris Tif:MAG et CD-1; rats Tif:RAIf Nº de l'ARLA 859895	Étude de toxicité par le régime alimentaire de 50 semaines chez la souris (nº de l'ARLA 859923) : ↓ proportionnelle à la dose du cholestérol plasmatique aux doses de 500 ppm et plus à compter de la semaine 10 Étude de toxicité par le régime alimentaire de 7 jours chez la souris ↓ du cholestérol plasmatique après 1, 4 et 7 doses quotidiennes et ↓ de la lipoprotéine de haute densité et de la lipoprotéine de basse densité après 4 et 7 doses quotidiennes de 350 mg/kg p.c./jour Étude de toxicité par le régime alimentaire de 20 semaines sur le thiaméthoxame et ses métabolites dans 2 souches de souris (nos de l'ARLA 859927, 859928, 859933, 859934 et 859935) ↓ du cholestérol dans les deux souches de souris à 2 500 ppm à 1, 10 et 20 semaines. Aucun effet du CGA 322704 ni du CGA 265307 sur le cholestérol plasmatique. Étude de toxicité par le régime alimentaire de 50 semaines chez le rat (nos de l'ARLA 859929, 859930 et 859931) Aucune altération du cholestérol liée au traitement chez les rats nourris par un régime alimentaire contenant 0, 1 000 ou 3 000 ppm pendant 1, 10, 20, 30, 40 ou 50 semaines

Type d'étude, espèce, nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
	Étude de toxicité par le régime alimentaire de 10 semaines sur le CGA 330050 chez la souris (nº de l'ARLA 859926) Les souris nourries par un régime alimentaire contenant du CGA 330050 ont présenté une ↓ du cholestérol plasmatique après avoir été exposées à 500 et 1 000 ppm pendant 1, 4 et 10 semaines. Étude de toxicité par le régime alimentaire de 4 semaines suivie d'une période de rétablissement de 2 semaines chez la souris ↓ du cholestérol plasmatique après le traitement par 2 500 ppm pendant 4 semaines; rétablissement observé après 2 semaines du régime alimentaire témoin. Activité HMG-CoA réductase chez la souris - in vitro Ni le thiaméthoxame ni ses métabolites n'ont inhibé la transformation de la HMG-CoA en mévalonate, voie métabolique dans laquelle intervient la HMG-CoA réductase. Activité HMG-CoA réductase chez la souris - in vivo L'administration de 2 500 ppm par le régime alimentaire pendant 20 semaines n'a eu aucun effet sur l'activité HMG-CoA réductase. Incorporation du mévalonate marqué au 3H chez la souris - in vivo Aucune altération du cholestérol liée au traitement n'a été signalée après l'administration de 5 000 ppm pendant 7 jours. La concentration de squalène était ~ 4 fois plus élevée dans le foie des souris nourries avec du thiaméthoxame comparativement aux animaux témoins.

Tableau 4 Profil de toxicité des préparations commerciales (insecticide Actara 240SC et insecticide Actara 25WG)

Type d'étude, animal, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Actara 240SC	
Toxicité aigüe par voie orale Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 860838	DL_{50} (mâles/femelles) > 5 000 mg/kg p.c. Tremblements chez 2 mâles le jour de l'administration de la dose; strabisme, hypoactivité, démarche chancelante chez 1 des animaux. Face rougeâtre chez 1 femelle dans les heures ayant suivi l'administration de la dose. Retour à la normale de tous les animaux à la fin du jour 1. Faible toxicité.
Toxicité aigüe par voie cutanée Lapins néo-zélandais blancs N° de l'ARLA 860839	DL_{50} (mâles/femelles) > 2 000 mg/kg p.c. Faible toxicité.
Toxicité aigüe par inhalation Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 860840	CL_{50} (mâles/femelles) > 0,641 mg/L Le DAMM à la concentration de 2,67 mg/L était trop grand (> 4µm), ce qui veut dire que la substance à l'essai n'a pas atteint les tissus alvéolaires; par conséquent, seule la concentration la plus faible (0,641 mg/L) devrait être prise en considération. Légère toxicité.
Irritation cutanée Lapins néo-zélandais blancs N° de l'ARLA 860842	CMM = 0,17 CIM = 0,67 (4 h) Légèrement irritant.
Irritation oculaire Lapins néo-zélandais blancs N° de l'ARLA 860841	CMM = 0 CIM = 4 Non irritant.
Sensibilisation cutanée (test de Buehler) Cobayes Hartley N° de l'ARLA 801043	N'est pas un sensibilisant cutané.
Actara 25WG	
Toxicité aigüe par voie orale Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 861041	DL_{50} (mâles/femelles) > 5 000 mg/kg p.c. Des signes cliniques de toxicité (hypoactivité, démarche chancelante, tremblements, mydriase, posture voûtée et strabisme) ont été enregistrés chez tous les animaux à l'étude le jour du traitement. Tous les animaux avaient repris une apparence normale le jour 1. Faible toxicité.

Type d'étude, animal, nº de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aigüe par voie cutanée Lapins néo-zélandais blancs Nº de l'ARLA 861042	DL_{50} (mâles/femelles) > 2 000 mg/kg p.c. Faible toxicité.
Toxicité aigüe par inhalation Rats Sprague-Dawley Nº de l'ARLA 861043	CL_{50} > 2,79 mg/L Faible toxicité.
Irritation cutanée Lapins néo-zélandais blancs Nº de l'ARLA 861045	CMM = 1,3 CIM = 1,7 (4 h) Légèrement irritant.
Irritation oculaire Lapins néo-zélandais blancs Nº de l'ARLA 861044	CMM = 5,6 CIM = 24,8 (1 h) Légèrement irritant.
Sensibilisation cutanée (test de Buehler) Cobayes Hartley Nº de l'ARLA 861046	 N'est pas un sensibilisant cutané.

Tableau 5 Valeurs de référence toxicologiques à utiliser dans les évaluations des risques pour la santé humaine liés au thiaméthoxame

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FEG[1] ou ME cible
Exposition aigüe par le régime alimentaire, population générale	Étude de neurotoxicité pour le développement chez le rat	DSENO = 35 mg/kg p.c./jour Réductions du poids du cerveau et changements dans les mesures morphométriques	300
	DARf = 0,1 mg/kg p.c.		
Expositions répétées par le régime alimentaire, population générale	Résultats combinés d'études de toxicité pour la reproduction menées sur deux générations chez le rat	DSENO = 1,2 mg/kg p.c./jour Effets toxiques sur les testicules et les spermatozoïdes	300
	DJA = 0,004 mg/kg p.c./jour		
Exposition par voie cutanée de courte, moyenne et longue durées[2]	Résultats combinés d'études de toxicité pour la reproduction menées sur deux générations chez le rat	DSENO = 1,2 mg/kg p.c./jour Effets toxiques sur les testicules et les spermatozoïdes	300

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FEG[1] ou ME cible
Exposition par inhalation de courte, moyenne et longue durées[3]	Résultats combinés d'études de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat	DSENO = 1,2 mg/kg p.c./jour Effets toxiques sur les testicules et les spermatozoïdes	300
Cancer	Non génotoxique et non oncogène chez le rat. La présence de tumeurs hépatiques chez la souris a été attribuée au fait que, comparativement à l'humain et au rat, la souris peut métaboliser davantage le thiaméthoxame en un métabolite hépatotoxique; il a donc été déterminé d'utiliser une approche avec seuil pour l'évaluation du risque de cancer.		

[1] Le FEG (facteur d'évaluation global) désigne la somme des facteurs d'incertitude et des facteurs prescrits par la *Loi sur les produits antiparasitaires* pour les évaluations concernant le régime alimentaire; la ME (marge d'exposition) désigne la marge d'exposition cible déterminée aux fins de l'évaluation de l'exposition en milieu professionnel.

[2] Comme une DSENO par voie orale a été sélectionnée, on a utilisé un facteur d'absorption cutanée a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à une autre.

[3] Comme une DSENO par voie orale a été sélectionnée, un facteur d'absorption par inhalation de 100 % (valeur par défaut) a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à une autre.

Tableau 6 Évaluation des risques pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application

Scénario	Équipement	Exposition par voie cutanée (mg/kg p.c./jour)[a]	Exposition par inhalation (mg/kg p.c./jour)[b]	Exposition totale (mg/kg p.c./jour)	ME[c]
Agriculteur Préposé au mélange, au chargement et à l'application	Rampe de pulvérisation	0,00014	0,00006	0,0002	5 983
Spécialiste du mélange ou du chargement	Rampe de pulvérisation	0,00048	0,00011	0,00057	2 107
Spécialiste de l'application	Rampe de pulvérisation	0,00009	0,00011	0,0002	6 050
Agriculteur et spécialiste du mélange, du chargement et de l'application	Pulvérisateur pneumatique	0,00055	0,00015	0,0007	1 723
Agriculteur Préposé au mélange, au chargement et à l'application	Raie de semis Rampe de pulvérisation	0,00028	0,00034	0,00062	1 942
Spécialiste du mélange ou du chargement	Raie de semis Rampe de pulvérisation	0,00064	0,0008	0,00144	831
Spécialiste de l'application	Raie de semis Rampe de pulvérisation	0,00041	0,00048	0,00089	1 344

a Où l'exposition en mg/kg/jour = dose d'application maximale * zone traitée par jour * exposition unitaire * absorption cutanée * facteur de conversion (1/1 000 mg/µg)/70 kg p.c.

b Où l'exposition en mg/kg/jour = dose d'application maximale * zone traitée par jour * exposition unitaire * facteur de conversion (1/1 000 mg/µg)/70 kg p.c.

c Où ME = DSENO/exposition totale; la ME est fondée sur une DSENO de 1,2 mg/kg p.c./jour issue d'une étude de toxicité pour la reproduction chez le rat. La ME cible est de 300.

Tableau 7 Évaluation des risques après l'application – Vergers de fruits à pépins

Scénario	Coefficient de transfert[a] (cm^2/h)	RFFA ($\mu g/cm^2$)	Exposition par voie cutanée[b] (mg/kg p.c./jour)	ME[c]
Taille, dépistage	500	0,283	0,0004	2 968
Irrigation au moyen d'une lance manuelle	1 100	0,283	0,00089	1 349
Récolte manuelle	11 500	0,283	0,0012	989
Éclaircissage	3000	0,283	0,0024	495

a Les coefficients de transfert sont fondés sur des données de l'ARTF. Le demandeur, Syngenta Crop Protection Canada, est membre de l'ARTF.
b L'exposition a été calculée à l'aide de la formule suivante :
RFFA ($\mu g/cm^2$) × coefficient de transfert (cm^2/h) × heures travaillées par jour (h) × facteur de conversion (1 mg/1 000 µg)/poids corporel (70 kg)
c La ME est fondée sur une DSENO de 1,2 mg/kg p.c./jour issue d'une étude de toxicité pour la reproduction chez le rat. La ME cible est de 300.

Tableau 8 Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments

NATURE DES RÉSIDUS DANS LES VÉGÉTAUX : POIRE		
Position du marqueur radioactif	Cycle ^{14}C-thiazole (marqueur en position 2) ou ^{14}C-oxadiazine (marqueur en position 4)	
Site d'essai	Verger	
Traitement	Application foliaire	
Dose d'application	150 ou 1 500 g p.a./ha	
Dose d'application saisonnière	300 ou 3 000 g p.a./ha	
DAAR	15 jours	
La majorité de la radioactivité est restée sur le feuillage. La majorité de la radioactivité présente sur les fruits a été enlevée avec un lavage en surface à l'acétonitrile.		
Métabolites détectés	**Métabolites principaux (> 10 % RRT)**	**Métabolites secondaires (< 10 % RRT)**
Poire	Thiaméthoxame, CGA 322704	Conjugué glucose du CGA 322704, CGA 353968, desméthyl-CGA 353968, CGA 265307, CGA 355190, NOA 407475, CGA 349208, NOA 405217, CGA 382191, NOA 421275
NATURE DES RÉSIDUS DANS LES VÉGÉTAUX : POMME DE TERRE		
Position du marqueur radioactif	Cycle ^{14}C-thiazole (marqueur en position 2) ou ^{14}C-oxadiazine (marqueur en position 4)	
Site d'essai	Parcelles de champ extérieures	
Traitement	Traitement des semences	
Dose d'application	6,1 ou 6,3 g/100 kg de semences et 26,4 ou 33,4 g/100 kg de semences	
Dose d'application saisonnière	6,1 ou 6,3 g/100 kg de semences et 26,4 ou 33,4 g/100 kg de semences	
DAAR	84 et 106 jours	
Les résidus totaux étaient considérablement plus nombreux sur le feuillage que dans les tubercules, indiquant une translocation des résidus vers les tissus foliaires pendant la croissance du plant.		

Métabolites détectés		Métabolites principaux (> 10 % RRT)	Métabolites secondaires (< 10 % RRT)
Tubercule de pomme de terre		Thiaméthoxame	CGA 322704, conjugué glucose du CGA 322704, CGA 353968, desméthyl-CGA 353968, CGA 265307, CGA 355190, CGA 340575, CGA 282149, CGA 353042, NOA 407475, CGA 349208, NOA 405217, CGA 382191, NOA 421275, NOA 421276, NOA 436944, *N*-glucoside de CGA 353968, glucoside de CGA 349208, hydroxylamine glucoside de NOA 421276, malonyl glucoside de CGA 349208
ÉTUDES DE CULTURES EN ROTATION EN MILIEU ISOLÉ : Navet, moutarde (épinard), blé			
Position du marqueur radioactif		Cycle ^{14}C-thiazole (marqueur en position 2) ou ^{14}C-oxadiazine (marqueur en position 4	
Site d'essai		Parcelles distinctes	
Préparation utilisée pour l'essai		Non précisée	
Dose et calendrier d'application		Application de 100 (étude 1) ou 200 g p.a./ha (étude 2) sur des sols nus 30, 120 et 365 jours avant la plantation des cultures de rotation	
Métabolites détectés		**Métabolites principaux (> 10 % RRT)**	**Métabolites secondaires (< 10 % RRT)**
Position du marqueur radioactif		Cycle ^{14}C-thiazole (marqueur en position 2) ou ^{14}C-oxadiazine (marqueur en position 4	
Étude 1			
Navet	DAP 30 j	Thiaméthoxame, CGA 322704	CGA 353968
	DAP 120 j	Thiaméthoxame, CGA 322704, CGA 359683	CGA 353968
	DAP 365 j	Thiaméthoxame, CGA 322704, CGA 359683	Aucun
Moutarde	DAP 30 j	Thiaméthoxame, CGA 322704	CGA 265307, CGA 353968, CGA 359683
	DAP 120 j	Thiaméthoxame, CGA 322704, CGA 353968	Aucun
Épinard	DAP 365 j	CGA 322704	Thiaméthoxame, CGA 265307, CGA 353968, CGA 359683
Blé	DAP 30 j	Thiaméthoxame, CGA 322704, CGA 265307	CGA 353968, CGA 355190, desméthyl-CGA 353968
	DAP 120 j	Thiaméthoxame, CGA 322704, CGA 265307	CGA 353968
	DAP 365 j	CGA 322704, CGA 359683	CGA 265307, desméthyl-CGA 353968
Étude 2			
Laitue	DAP 30 j	Thiaméthoxame, CGA 322704, NOA 405217	NOA 407475, NOA 421275, CGA 382191
	DAP 120 j	Thiaméthoxame, CGA 322704	Aucun
	DAP 365 j	Non analysés	Non analysés
Radis	DAP 30 j	Thiaméthoxame, CGA 322704	CGA 322704, NOA 407475, NOA 421275, CGA 265307,

DAP 120 j	Aucun	CGA 353968, desméthyl-CGA353968, CGA 355190, CGA 382191
DAP 365 j	Non analysés	Thiaméthoxame, CGA 322704, CGA 265307 Non analysés
Blé de printemps	CGA 322704, NOA 421275	Thiaméthoxame, CGA 322704, CGA 265307, NOA 407475, NOA 421275, desméthyl-CGA353968
DAP 120 j	CGA 322704	Thiaméthoxame, CGA 322704, CGA 265307, NOA 421275, NOA 407475, NOA 405217, CGA 382191
DAP 365 j	Aucun	Desméthyl-CGA353968 CGA 322704, CGA 265307

NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LES POULES PONDEUSES			
Espèce	Dose	Période d'administration des doses (j)	Sacrifice
Poule	97,6 ou 111 mg/kg/jour une fois par jour	3	6 heures après la dernière dose

De la dose radioactive totale, environ 80 % ont été éliminés dans l'urine et les excréments et 0,1 % a été sécrété dans les œufs. La radioactivité restante dans les tissus comestibles représentait de 1,3 à 1,5 % de la dose.

Métabolites détectés	**Métabolites principaux (> 10 % RRT)**	**Métabolites secondaires (< 10 % RRT)**
Position du marqueur radioactif	Cycle ^{14}C-thiazole (marqueur en position 2) ou ^{14}C-oxadiazine (marqueur en position 4	
Blanc d'œuf	CGA 322704, CGA 265307, NOA 404617	Thiaméthoxame, NOA 404617, desméthyl-CGA353968, NOA 405217, CGA 355190, 8U
Jaune d'œuf	Thiaméthoxame, CGA 322704, CGA 265307	NOA 407475, NOA 405217, NOA 421275, 8U
Foie	CGA 322704, CGA 265307, NOA 421275, MU3	Thiaméthoxame, desméthyl-CGA353968, NOA 402988, NOA 405217, NOA 404617, NOA 421275, 8U
Muscle	Thiaméthoxame, NOA 421275, MU3	CGA 322704, NOA 407475, CGA 265307, NOA 405217, NOA 421275, CGA 355190, 8U
Peau, graisse	Thiaméthoxame, CGA 265307	CGA 322704, NOA 407475, NOA 421275, NOA 404617, MU3, desméthyl-CGA353968, 8U, CGA 355190

NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LES RUMINANTS			
Espèce	Dose	Période d'administration des doses (j)	Sacrifice

Chèvre (en lactation)	100,6 ou 111,9 ppm une fois par jour	3	6 heures après la dernière dose

Pour les deux substances d'essai radiomarquées au ^{14}C, la dose radioactive a été éliminée principalement dans l'urine (44-49 %) et les excréments (8-12 %). Environ 1 % de la dose a été sécrétée dans le lait. La radioactivité restante dans les tissus comestibles au moment du sacrifice représentait de 3,4 à 3,7 % de la dose. De faibles quantités de radioactivité (0,6 %) ont été détectées dans le sang et la bile, et de 18 à 26 % de la dose radioactive était présente dans le tractus gastro-intestinal et dans le rumen au moment du sacrifice.

Métabolites détectés	**Métabolites principaux (> 10 % RRT)**	**Métabolites secondaires (< 10 % RRT)**
Position du marqueur radioactif	Cycle ^{14}C-thiazole (marqueur en position 2) ou ^{14}C-oxadiazine (marqueur en position 4	
Lait	Thiaméthoxame, CGA 322704, CGA 265307	Desméthyl-CGA353968, NOA 405217
Foie	NOA 407475, NOA 421275, NOA 421276, L14	Thiaméthoxame, CGA 322704, CGA 265307, NOA 404617, MU12, desméthyl-CGA353968, CGA 355190, CGA 353968, CGA 309335, CGA 359683, N5, NOA 405217
Rein	Thiaméthoxame, NOA 421275, NOA 421276, N5	CGA 322704, NOA 407475, CGA 265307, NOA 404617, L14, MU12, desméthyl-CGA353968, CGA 355190, CGA 353968, CGA 359683, NOA 405217
Muscle	Thiaméthoxame, NOA 421276, MU12	CGA 322704, NOA 407475, CGA 265307, NOA 421275, NOA 421276, L14, MU12, desméthyl-CGA353968, NOA 405217
Graisse	Thiaméthoxame, CGA 322704, NOA 421275, NOA 421276	CGA 265307, NOA 404617, desméthyl-CGA353968, NOA 405217, MU12

ESSAIS AU CHAMP SUR DES CULTURES : POMME

Huit essais au champ ont été menés un peu partout au Canada (1, 1A, 5, 5B et 11) durant la saison de végétation de 2002. Le nombre et l'emplacement des essais au champ sont conformes à la directive d'homologation DIR98-02, *Lignes directrices sur les résidus chimiques*. Les pommes ont été traitées par 79 ou 192 g p.a./ha, soit 0,4 ou 1,0 fois la dose proposée au Canada, respectivement.

Denrée	Dose totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentration de résidus (ppm)					
				n	Min.	Max.	MPEET	Moyenne/ médiane	T
Pomme	79	110 – 154	Thiaméthoxame + CGA 322704	16	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02/ 0,02	s.o.
	192	35		2	NQ (0,016)	NQ (0,020)	NQ (0,018)	NQ (0,018)/ 0,02	s.o.
	192	59 – 61		16	NQ (0,013)	<0,02	<0,02	NQ (0,017)/ 0,02	0,003
	192	66 – 114		22	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	s.o.

ESSAIS AU CHAMP SUR DES CULTURES : POIRE

Cinq essais au champ ont été menés un peu partout au Canada (1A, 5 et 11) durant la saison de végétation de 2002. Le nombre et l'emplacement des essais au champ sont conformes à la directive d'homologation DIR98-02, *Lignes directrices sur les résidus chimiques*. Les poires ont été traitées par 79 ou 192 g p.a./ha, soit 0,4 ou 1,0 fois la dose proposée au Canada, respectivement.

Denrée	Dose totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentration de résidus (ppm)					
				n	Min.	Max.	MPEET	Moyenne/médiane	ET
Poire	79	97 – 147	Thiaméthoxame + CGA 322704	10	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02/ 0,02	s.o.
	192	59 – 61		8	NQ (0,008)	< 0,02	< 0,02	NQ (0,016)/ 0,02	0,005
	192	67 – 109		10	NQ (0,014)	< 0,02	< 0,02	NQ (0,017)/ 0,02	0,003

ESSAIS AU CHAMP SUR DES CULTURES : POMME DE TERRE

Douze essais au champ ont été menés un peu partout au Canada (1, 1A, 5, 5A, 5B, 7A, 12 et 14) durant la saison de végétation de 2002. Le nombre et l'emplacement des essais au champ sont conformes à la directive d'homologation DIR98-02, *Lignes directrices sur les résidus chimiques*. Les pommes de terre ont été traitées par une application de 116 g p.a./ha dans la raie de semis ou par une application foliaire de 52 g p.a./ha, soit 1,0 fois la dose proposée au Canada.

Denrée	Dose totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Analyte	Concentration de résidus (ppm)					
				n	Min.	Max.	MPEET	Moyenne/médiane	ET
Tubercule de pomme de terre	116	79 – 106	Thiaméthoxame + CGA 322704	24	NQ (0,007)	0,022	0,021	NQ (0,014)/ 0,02	0,004
	52	3		2	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02/ 0,02	s.o.
	52	7 – 8		24	NQ (0,013)	< 0,02	< 0,02	0,020/ 0,02	0,002
	52	9 – 11		24	< 0,02	< 0,02	< 0,02	<0,02/ 0,02	s.o.
	52	13 – 15		24	NQ (0,008)	< 0,02	< 0,02	NQ (0,019)/ 0,02	0,003
	52	21		2	< 0,02	< 0,02	< 0,02	<0,02/ 0,02	s.o.

DISSIPATION DES RÉSIDUS : POMME ET POMME DE TERRE

Des études ont été menées sur la dissipation des résidus dans les pommes et les pommes de terre. Dans les deux études, la concentration des résidus de thiaméthoxame était inférieure à la limite de quantification combinée (0,02 ppm; thiaméthoxame + CGA 322704) lorsque les essais avaient été menés conformément aux bonnes pratiques agricoles. Aucun renseignement sur la dissipation des résidus n'a pu être obtenu dans les cas où des échantillons de pomme ou de pomme de terre avaient été prélevés durant le DAAR ou autour de celui-ci.

ACCUMULATION DANS LES CULTURES DE ROTATION AU CHAMP : BLÉ, LAITUE ET NAVET

Des essais sur des cultures de rotation ont été effectués dans les comtés de Fresno (Californie), d'Indian River (Floride) et de Champaign (Illinois) sur des textures de sol allant du sable au loam limono-argileux. Des poivrons, des laitues frisées et des feuilles de moutarde ont été plantés comme cultures principales. À chaque site d'essai, du thiaméthoxame a été appliqué soit

dans la raie de semis au moment de planter la culture principale (laitues frisées et feuilles de moutarde), soit par bassinage de transplants (poivrons) suivi d'un traitement foliaire généralisé 30 à 51 jours plus tard, ce qui donnait une application saisonnière de ~ 200 g p.a./ha. À chaque site d'essai, on a planté dans les parcelles témoins et les parcelles traitées des laitues frisées, des navets et du blé à titre de cultures de rotation représentatives en respectant des DAP d'environ 30, 120 et 180 jours après la dernière application de thiaméthoxame.

Denrée	Dose totale (g p.a./ha)	DAP (jours)	Analyte	Concentration de résidus (ppm)					
				n	Min.	Max.	MPEET	Moyenne/médiane	ET
Fourrage de blé	200	30	Thiaméthoxame + CGA 322704	2	0,04	0,04	0,04	0,04/0,04	s.o.
		120		3	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02/< 0,02	s.o.
Foin de blé		30		2	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02/< 0,02	s.o.
		120		3	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02/< 0,02	s.o.
Laitue		30		2	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02/< 0,02	s.o.
		120		3	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02/< 0,02	s.o.
Feuilles de navet		30		2	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02/< 0,02	s.o.
		120		3	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02/< 0,02	s.o.
Racines de navet		30		2	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02/< 0,02	s.o.
		120		3	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02/< 0,02	s.o.

DENRÉES TRANSFORMÉES DESTINÉES À LA CONSOMMATION HUMAINE OU ANIMALE : POMME ET POMME DE TERRE

Fraction	Concentration moyenne de résidus (ppm)	Facteur de concentration
Pomme – produit alimentaire brut (291 g p.a./ha)	0,09	s.o.
Marc de pomme humide (291 g p.a./ha)	0,12	1,6
Jus de pomme (291 g p.a./ha)	0,08	0,75
Tubercule de pomme de terre – produit alimentaire brut (571 g p.a./ha)	0,03	s.o.
Rebuts de pomme de terre (571 g p.a./ha)	0,05	1,2
Pelures et rognures de pomme de terre (571 g p.a./ha)	0,03	1,0
Granules de pomme de terre (571 g p.a./ha)	0,04	1,2
Croustilles de pomme de terre (571 g p.a./ha)	0,03	1,9

ALIMENTATION DES ANIMAUX D'ÉLEVAGE

Les denrées figurant sur l'étiquette canadienne sont le soja, les pommes de terre, les pommes, le blé, l'orge, le colza et le maïs pour le bétail; le maïs, le canola et l'orge pour la volaille; et la pomme de terre et l'orge pour les porcs. La CATM estimée est de 0,16 ppm pour le bœuf, 0,10 ppm pour les vaches laitières, 0,02 ppm pour la volaille et 0,02 ppm pour le porc.

Tissus/matrices	Dose dans le régime alimentaire (ppm)	Concentration moyenne de résidus (ppm)	Résidus attendus (ppm)
Lait entier	2	0,012	0,0006
	6	0,045	0,0008
	20	0,160	0,0008
Rognon de bœuf	2	< 0,02	< 0,02
	6	< 0,02	< 0,02

	20	0,036	0,0003
Foie de bœuf	2	0,055	0,0044
	6	0,148	0,0004
	20	0,326	0,0026
Viande	2	< 0,02	< 0,02
	6	< 0,02	< 0,02
	20	0,045	0,0004

Tableau 9 Aperçu de la chimie des résidus dans les aliments - Études sur le métabolisme et évaluation des risques

ÉTUDES SUR DES VÉGÉTAUX			
DÉFINITION DES RÉSIDUS AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI ET DE L'ÉVALUATION DES RISQUES **Cultures principales** **Cultures de rotation**	Somme du thiaméthoxame et du CGA 322704		
PROFIL MÉTABOLIQUE DANS DIVERSES CULTURES	Semblable dans cinq cultures différentes (maïs, concombre, poire, pomme de terre et laitue)		
ÉTUDES SUR DES ANIMAUX : volaille et ruminants			
DÉFINITION DES RÉSIDUS AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI ET DE L'ÉVALUATION DES RISQUES	Somme du thiaméthoxame et du CGA 322704		
PROFIL MÉTABOLIQUE CHEZ LES ANIMAUX	Différences quantitatives et qualitatives chez la volaille et les ruminants, mais sans effet sur l'évaluation globale du profil.		
RÉSIDUS LIPOSOLUBLES	NO, d'après Log K_{oe} = –0,13		
RISQUES ASSOCIÉS AU RÉGIME ALIMENTAIRE : nourriture et eau			
Risque lié à l'exposition chronique par le régime alimentaire **DJA = 0,004 mg/kg p.c.** **CPE dans les sources d'eaux souterraines = 1,516 µg/L** **L'évaluation approfondie englobe les médianes des résidus en essais contrôlés, les facteurs de transformation par**	**POPULATION**	**ESTIMATION DU RISQUE (% DJA)**	
		Aliments transformés	**Aliments transformés + eau**
	Nourrissons de < 1 an	17,7	20,3
	Enfants de 1 à 2 ans	25,6	26,8
	Enfants de 3 à 5 ans	19,6	20,7
	Enfants de 6 à 12 ans	10,6	11,4
	Adolescents de 13 à 19 ans	5,7	6,2
	Adultes de 20 à 49 ans	4,7	5,5
	Adultes de 50 ans et plus	5,0	5,8
	Femmes de 13 à 49 ans	4,8	5,6

défaut et les facteurs expérimentaux.	**Population totale**	7,1	7,9
Analyse de l'exposition aigüe par le régime alimentaire, 95e centile (CPE = 7,19 µg/L [niveau 2])	**POPULATION**	**ESTIMATION DU RISQUE (% DARf)**	
		Aliments de base	**Aliments de base + eau**
DARf = 0,115 mg/kg p.c. **L'évaluation de base englobe les LMR, les seuils de tolérance des États-Unis, les facteurs de transformation par défaut et les facteurs expérimentaux.**	**Nourrissons de < 1 an**	9,05	9,43
	Enfants de 1 à 2 ans	10,25	10,36
	Enfants de 3 à 5 ans	7,97	8,19
	Enfants de 6 à 12 ans	4,90	5,09
	Adolescents de 13 à 19 ans	2,87	3,01
	Adultes de 20 à 49 ans	2,42	2,59
	Adultes de 50 ans et plus	2,36	2,52
	Femmes de 13 à 49 ans	2,41	2,57
	Population totale	3,82	3,97

Tableau 10 Comportement et devenir dans l'environnement

Veuillez consulter les documents PRVD2017-24, PSRD2018-02 et ERC2007-01.

Tableau 11 Toxicité pour les espèces non ciblées

Veuillez consulter les documents PRVD2017-24, PSRD2018-02 et ERC2007-01.

Annexe II

À la suite de la publication du document ERC2007-01, de nouvelles utilisations principales du thiaméthoxame de qualité technique ont été autorisées sur les plantes ornementales d'extérieur (CU 27) et sur les plantes vivrières cultivées en serres (CU 5) en 2010 et en 2012, respectivement. Comme ces extensions du profil d'emploi ont été demandées dans le cadre du Programme d'extension du profil d'emploi pour usages limités à la demande des utilisateurs, elles n'ont pas fait l'objet de consultations publiques. L'évaluation de ces deux extensions du profil d'emploi est résumée ci-dessous.

1. CU 27 (plantes ornementales d'extérieur)

La présente demande vise à modifier l'homologation de l'insecticide Actara 25WG de manière à y inclure l'allégation de lutte contre la chrysomèle de la viorne (*Pyrrhalta viburni*; ordre Coleoptera, famille Chrysomelidae) sur les viornes dans les pépinières extérieures et dans les aménagements paysagers.

Étant donné qu'aucune modification n'a été apportée aux caractéristiques chimiques ni au profil de toxicité du produit, aucune analyse chimique ou toxicologique n'était nécessaire. L'évaluation de l'exposition en milieu professionnel reposait sur l'utilisation de l'insecticide Actara 25WG sur des plantes ornementales d'extérieur. L'exposition lors du mélange, du chargement et de l'application sur les viornes de l'insecticide Actara 25WG a été estimée à l'aide de la version 1.1 de la Pesticide Handlers Exposure Database. Les risques pour les personnes manipulant le produit qui portent une chemise à manches longues, un pantalon et des gants ne sont pas préoccupants.

Une exposition après l'application est possible chez les personnes appelées à retourner dans une pépinière traitée, ainsi que chez les non-utilisateurs et les particuliers retournant dans des aménagements paysagers ou des zones résidentielles traités. Les risques pour les travailleurs et les non-utilisateurs ont été estimés d'après les hypothèses par défaut relatives aux résidus foliaires à faible adhérence. Les risques pour les travailleurs et les non-utilisateurs retournant dans des zones traitées le jour de l'application ne sont pas préoccupants. Aucune évaluation des résidus dans le régime alimentaire n'était requise, car la demande ne vise aucune utilisation alimentaire.

La dose d'application foliaire sur les viornes (traitement unique de 280 g de produit/ha) est plus faible que la dose d'application foliaire maximale sur les fruits à pépins (deux traitements de 385 g de produit/ha, soit un maximum saisonnier de 770 g de produit/ha). Cette extension du profil d'emploi ne devrait entraîner aucun risque accru pour l'environnement : l'évaluation des risques n'a donc pas été révisée. Les énoncés sur l'étiquette ont été modifiés en fonction des pratiques actuelles. Les exigences existantes en matière de données environnementales constituant des conditions d'homologation ont été maintenues.

L'utilisation de l'insecticide Actara 25WG pour la lutte contre la chrysomèle de la viorne sur les viornes dans les pépinières extérieures et dans les aménagements paysagers à raison de 280 g de produit/ha peut être justifiée par les données sur l'efficacité qui ont été présentées. Le volume d'eau utilisé devrait permettre une couverture complète et uniforme.

En conclusion, l'ARLA est d'avis que les renseignements sont suffisants pour modifier l'homologation de l'insecticide Actara 25WG de manière à y inclure l'allégation de lutte contre la chrysomèle de la viorne (*Pyrrhalta viburni*; ordre Coleoptera, famille Chrysomelidae) sur les viornes au Canada.

En 2014, à la suite de l'homologation de l'insecticide Flagship (nº 30723), l'utilisation de l'insecticide Actara 25WG sur les viornes avait été retirée de l'étiquette.

2. CU 5 (plantes vivrières cultivées en serres)

La présente demande vise à modifier l'homologation de l'insecticide Actara 25WG de manière à étendre l'utilisation du produit contre le charançon du poivron sur les poivrons de serre. Le produit était déjà homologué pour la lutte contre les insectes nuisibles sur les pommes de terre, les fruits à pépins, les légumes-fruits, les petits fruits et les légumes-feuilles (sauf ceux du genre Brassica), les poivrons de plein champ et les viornes.

Étant donné qu'aucune modification n'a été apportée aux caractéristiques chimiques ni au profil de toxicité du produit, aucune analyse chimique ou toxicologique n'était nécessaire. L'évaluation de l'exposition en milieu professionnel a abouti à la conclusion que l'utilisation du thiaméthoxame sur les poivrons de serre ne devrait pas poser de risque inacceptable pour les personnes qui appliquent le produit chimique ni pour les travailleurs appelés à retourner dans les zones traitées, pourvu que le produit soit utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Pour appuyer l'extension du profil d'emploi aux poivrons de serre, on a mené un examen des données sur les résidus provenant d'essais contrôlés menés en Europe, dans lesquels des poivrons doux de serre ont été traités par du thiaméthoxame et récoltés après un DAAR de 0 à 1 jour. À la lumière de l'examen des données disponibles et des indications du calculateur de LMR de l'OCDE, il a été déterminé qu'une LMR de 0,6 ppm concernant le thiaméthoxame et le métabolite CGA 322704 dans et sur les poivrons était adéquate pour couvrir les résidus dans et sur les poivrons de serre. La LMR présentée dans le tableau ci-dessous est fondée sur les données concernant les résidus et sur les méthodes statistiques de détermination des LMR. Les poivrons dont la teneur en résidus de thiaméthoxame et de CGA 322704 est inférieure à la LMR établie ne posent pas de risque inacceptable pour quelque segment de la population que ce soit, qu'il s'agisse des nourrissons, des enfants, des adultes ou des personnes âgées.

Denrée	Méthode d'application/dose d'application totale (g p.a./ha)	DAAR (jours)	Résidus (ppm)		LMR recommandée (ppm)
			Min.	Max.	
Poivrons doux de serre	Foliaire/200	0-1	< 0,09	< 0,33	0,6 (poivrons)

Par ailleurs, il a été déterminé qu'aucune donnée environnementale supplémentaire n'était nécessaire pour l'extension proposée du profil d'emploi aux poivrons. Les énoncés figurant sur l'étiquette ont été modifiés conformément aux pratiques actuelles et à l'étiquette actuellement approuvée. Des énoncés propres aux utilisations en serre ont aussi été ajoutés. Les exigences existantes en matière de données environnementales constituant des conditions d'homologation ont été maintenues.

L'évaluation de la valeur appuie l'allégation de suppression figurant sur l'étiquette et, pour assurer une efficacité optimale contre le charançon du poivron, l'utilisation de l'insecticide Actara 25WG dans le cadre d'un programme de lutte antiparasitaire intégrée. Les données sur l'efficacité provenant de quatre essais au champ montrent que l'insecticide Actara 25WG peut réduire considérablement les populations de charançon du poivron ainsi que leurs effets néfastes sur les cultures de poivrons.

En conclusion, l'ARLA est d'avis que les renseignements sont suffisants pour modifier l'homologation de l'insecticide Actara 25WG de manière à y inclure l'allégation de suppression du charançon du poivron sur les poivrons de serre.

En 2014, à la suite de l'homologation de l'insecticide Flagship (nº 30723), cette utilisation avait été retirée de l'étiquette de l'insecticide Actara 25WG.

Références

A. LISTE DES ÉTUDES ET DES RENSEIGNEMENTS SOUMIS PAR LE TITULAIRE

1.0 Chimie

Numéro de document de l'ARLA	Référence
744689	[Renseignements confidentiels retires] 2003, Batch Data, DACO: 2.13.3 CBI
1672583	2008, Batch Data, DACO: 2.13.3 CBI
1817780	2009, Batch Data, DACO: 2.13.3 CBI
1992074	2004, Batch Data, DACO: 2.13.3 CBI

2.0 Santé humaine et animale

Numéro de document de l'ARLA	Référence
859895	2003, Thiamethoxam (CGA 293343): Changes in Plasma Cholesterol Levels during Dietary Feeding Studies, DACO: 4.4.5
859906	2000, Absorption, Metabolism and Excretion of [Oxadiazin-4-14C] CGA 293343 After Dietary Administration of CGA 293343 at Four Dose Levels in the Mouse, DACO: 4.5.9
859907	2002, Absorption, Distribution and Excretion of [Oxadiazin-4-14C] CGA 293343 in the Mouse after Oral Administration, DACO: 4.5.9
859908	2002, The Metabolism of [Oxadiazin-4-14C] CGA 293343 in the Mouse after Oral Administration, DACO: 4.5.9
859909	2002, Thiamethoxam: Comparative Metabolism in Mice and Rats in Vivo, and in Mouse, Rat and Human Liver Fractions in Vitro, DACO: 4.5.9
859910	2003, Blood Kinetics of CGA 293343 and its Metabolites in Male Rats After Oral Administration of [Oxadiazin-4-14C] CGA 293343, DACO: 4.5.9
859911	2003, Blood Kinetics of CGA 293343 and its Metabolites in Male Mice after Oral Administration of [Oxadiazin-4-14C] CGA 293343, DACO: 4.5.9
859912	2003, Thiamethoxam (CGA 293343): Metabolism in Mice and Rats During Dietary Feeding Studies, DACO: 4.5.9
859914	1999, Histochemical Assessment of Hepatic Apoptosis Upon Treatment of Male Mice with CGA-293343 Tech. (Thiamethoxam) for Up to 9 Months, DACO: 4.8
859915	2000, Immunohistochemical Assessment of alpha2u-Globulin in the Rat Kidney upon Administration of CGA 293343 for 3 Months, DACO: 4.8

859916	2000, Immunohistochemical Assessment of alpha2u-Globulin in the Rat Kidney upon Administration of CGA 293343 for 12 Months, DACO: 4.8
859917	2000, Immunohistochemical Assessment of alpha2u-Globulin in the Rat Kidney upon Administration of CGA 293343 for 24 Months, DACO: 4.8
859918	2000, Immunohistochemical Assessment of alpha2u-Globulin in the Rat Kidney upon Administration of CGA 293343 for 28 Days, DACO: 4.8
859919	2000, Determination of Parameters Indicative for Oxidative Stress in Male Mice Following Subchronic Treatment for Up to 60 Days, DACO: 4.8
859920	2003, Determination of Selected Enzymes Known to be Involved in the Biosynthesis and Modulation of Glutathione in the Liver of Mice Following Subchronic Treatment for up to 60 Days, DACO: 4.8
859922	2003, CGA 293343 Tech.: Effects on Selected Biochemical Parameters in the Liver Following Dietary Administration to Female Rats for 1 and 10 Weeks, DACO: 4.8
859923	2003, Assessment of Hepatic Cell Proliferation and Apoptosis in Male Mice Upon Treatment with CGA 293343 tech. For up to Fifty Weeks, DACO: 4.8
859924	2003, Thiamethoxam (CGA 293343): The Role of Nitric Oxide in the Development of Hepatotoxicity in Mice, DACO: 4.8
859925	2003, Thiamethoxam (CGA 293343): Comparative Hepatotoxicity in Weanling and Adult Mice, DACO: 4.8
859926	2003, Thiamethoxam (CGA 293343): Hepatotoxicity of Metabolites, DACO: 4.8
859927	2003, CGA 293343 (Thiamethoxam), CGA 332704 and CGA 265307: Comparative Toxicity in the Liver of Male Tif:MAGf and CD-1 Mice, DACO: 4.8
859928	2003, CGA 293343 (Thiamethoxam), CGA 332704 and CGA 265307: Comparative Toxicity in the Liver of Male Tif:MAGf and CD-1 Mice, DACO: 4.8
859929	2003, CGA 293343 (Thiamethoxam): Assessment of Hepatic Cell Proliferation and Apoptosis in Female Rats Upon Treatment for Up to Fifty Weeks, DACO: 4.8
859930	2003, CGA 293343 (Thiamethoxam): Assessment of Hepatic Cell Proliferation and Apoptosis in Female Rats Upon Treatment for Up to Fifty Weeks, DACO: 4.8
859931	2003, CGA 293343 (Thiamethoxam): Assessment of Hepatic Cell Proliferation and Apoptosis in Female Rats Upon Treatment for Up to Fifty Weeks, DACO: 4.8
859932	2003, Thiamethoxam (CGA 293343 Tech.): Sublobular Assessment of Hepatic Cell Proliferation After 40 Weeks, DACO: 4.8
859933	2003, CGA 293343 (Thiamethoxam), CGA 332704 and CGA 265307: Comparative Toxicity in the Liver of Male Tif:MAGf and CD-1 Mice, DACO: 4.8

859934	2003, CGA 293343 (Thiamethoxam), CGA 332704 and CGA 265307: Comparative Toxicity in the Liver of Male Tif:MAGf and CD-1 Mice, DACO: 4.8
859935	2003, CGA 293343 (Thiamethoxam), CGA 332704 and CGA 265307: Comparative Toxicity in the Liver of Male Tif:MAGf and CD-1 Mice, DACO: 4.8
859937	2000, Pathology Working Group (PWG) Peer Review of the Testes from a Rat Dietary Two-Generation Reproduction Study of CGA-293343 Technical, DACO: 4.8
860837	1998, Summary of acute toxicology studies, DACO: 4.1
860838	1998, Acute Oral Toxicity Study of CGA-293343 2SC in Rats, DACO: 4.6.1
860839	1998, Acute Dermal Toxicity Study of CGA-293343 2SC in Rabbits, DACO: 4.6.2
860840	1998, Acute Inhalation Toxicity Study in Rats, DACO: 4.6.3
860841	1998, Primary Eye Irritation Study of CGA-293343 2SC in Rabbits, DACO: 4.6.4
860842	1998, Primary Dermal Irritation of Study of CGA-293343 2SC in Rabbits, DACO: 4.6.5
860843	1998, Dermal Study of CGA-293343 2SC in Guinea Pigs - Closed Patch Technique (EPA Guideline 81-6), DACO: 4.6.6
860844	1998, OTHER STUDIES / DATA / REPORTS INCLUDING FORMULANT DATA, DACO: 4.8 CBI
860956	1998, OTHER STUDIES / DATA / REPORTS INCLUDING FORMULANT DATA, DACO: 4.8 CBI
861040	1998, ACTARA 25WG: Summary of Acute Toxicology Studies, DACO: 4.1
861041	1998, ACTARA 25WG: Acute Oral Toxicity Study of CGA 293343 25WG-C in Rats, DACO: 4.6.1
861042	1998, ACTARA 25WG: Acute Dermal Toxicity Study of CGA 293343 25WG-C in Rabbits, DACO: 4.6.2
861043	1998, ACTARA 25WG: Acute Inhalation Toxicity Study in Rats, DACO: 4.6.3
861044	1998, ACTARA 25WG: Primary Eye Irritation Study of CGA 293343 25WG-C in Rabbits, DACO: 4.6.4
861045	1998, ACTARA 25WG: Primary Dermal Irritation Study of CGA 293343 25WG-C in Rabbits, DACO: 4.6.5
861046	1998, ACTARA 25WG: Dermal Sensitization Study of CGA 293343 2WG-C in Guinea Pigs - Closed Patch Technique, DACO: 4.6.6
861047	1997, OTHER STUDIES / DATA / REPORTS INCLUDING FORMULANT DATA, DACO: 4.8 CBI
1036606	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats, DACO: 4.5.12,4.5.14
1036607	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14

1036608	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1036609	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1036610	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1036611	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1036612	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats. Response to September 18,2003 Clarifax, DACO: 4.5.12,4.5.14
1036613	2003, Motor Activity: Positive Control Study in Rat Pups., DACO: 4.8
1036614	2003, Dizocilpine and Mecamylamine: Positive Control Water Maze Study in Rats, DACO: 4.8
1036615	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1036617	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1036618	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1036619	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1036620	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1036621	2003, Thiamethoxam: Developmental Neurotoxicity Study in Rats., DACO: 4.5.12,4.5.14
1063161	1999, CGA-293343 Technical: Rat Dietary Two-Generation Reproduction Study (including Effects on Sperm Cell Parameters) Amendment 3 and 4 (MRID No. 44718707). Amendment No. 3 completed January 7, 1999, Amendment No. 4 completed July 26, 1999, DACO: 4.5.1
1178091	1996, An Acute Oral Toxicity Study Of CGA 293343 Tech In Rats, DACO: 4.2.1
1178092	1996, An Acute Oral Toxicity Study Of CGA 293343 Tech In Mice, DACO: 4.2.1
1178093	1998, Acute Oral Toxicity In The Rat, DACO: 4.2.1
1178094	1996, An Acute Dermal Toxicity Study Of CGA 293343 Tech In Rats, Final Report, S. Oda, Completed May 23, 1996 [Helix-Thiamethoxam (Cga 293343);Subn.#98-1541;Submitted November 17, 1998;VOLUME 1], DACO: 4.2.2
1178095	1996, CGA 293343 Tech.: Acute Inhalation Toxicity Study In Rats, DACO: 4.2.3
1178096	1996, A Primary Eye Irritation Study Of Cga 293343 Tech In Rabbits, DACO: 4.2.4

1178097	1996, A Primary Skin Irritation Study Of Cga 293343 Tech In Rabbits, Final Report, R. Shibata, Issued May 31, 1996 [Helix-Thiamethoxam (Cga 293343);Subn.#98-1541;Submitted November 17, 1998;Volume 1], DACO: 4.2.5
1178099	1995, Skin Sensitisation Test In The Guinea Pig, Maximisation Test, DACO: 4.2.6
1178100	1996, 3-Month Range Finding Toxicity Study In Mice (Administration In Food), DACO: 4.3.1
1178101	1998, 3-Month Range Finding Toxicity Study In Mice (Administration In Food), DACO: 4.3.1
1178103	1996, 3-Month Oral Toxicity Study In Rats (Administration In Food), DACO: 4.3.1
1178104	1996, 3-Month Subchronic Dietary Toxicity Study In Beagle Dogs, DACO: 4.3.2
1178105	1998, 12-Month Chronic Dietary Toxicity Study In Beagle Dogs, DACO: 4.3.2
1178113	1998, 18-Month Oncogenicity Study In Mice, Final Report-5 Volumes,Table Of Contents (And Amendment No: 7 MAY 25, 1998), DACO: 4.4.3
1178114	1998, 18-Month Oncogenicity Study In Mice, Final Report-5 Volumes,Table Of Contents (And Amendment No: 7 MAY 25, 1998), DACO: 4.4.3
1178115	1996, CGA 293343 Technical: Rat Oral Teratogenicity, DACO: 4.5.2
1178116	1995, CGA 293343 Technical: Rangefinding Rat Oral Teratogenicity, DACO: 4.5.2
1178117	1995, CGA 293343 Technical: Rangefinding Rat Oral Teratogenicity, DACO: 4.5.2
1178118	1996, CGA 293343 Technical: Rabbit Oral Teratogenicity, DACO: 4.5.3
1178119	1995, CGA 293343 Technical: Rangefinding Rabbit Oral Teratogenicity, DACO: 4.5.3
1178120	1995, CGA 293343 Technical: Rangefinding Rabbit Oral Teratogenicity, DACO: 4.5.3
1178121	1998, CGA 293343 Technical: 24-Month Carcinogenicity And Chronic Toxicity Study In Rats, Final Report And Table Of Contents, M. Bachmann, July 27, 1998 [Helix-Thiamethoxam (CGA 293343) - Insecticide;Subn.#98-1541;Submitted November 17, 1998;Volumes 12-17], DACO: 4.4.4
1178122	1998, CGA 293343 Technical: 24-Month Carcinogenicity And Chronic Toxicity Study In Rats, DACO: 4.4.4
1178123	1998, CGA 293343 Technical: Amendment To The Final Report - 24-Month Carcinogenicity And Chronic Toxicity Study In Rats, DACO: 4.4.4

1178124	1998, CGA 293343 Technical: Rat Dietary Two-Generation Reproduction Study, DACO: 4.5.1
1178125	1998, CGA 293343 Technical: Rat Dietary Two-Generation Reproduction Study, Report And Explanatory Note Regarding Noels Reported For The Two-Generation Reproduction Study In Rats And Effects On Sperm Cell Parameters, DACO: 4.5.1
1178126	1998, CGA 293343 Technical: Rat Dietary Two-Generation Reproduction Study, Amendment No. 1 To Summary Effects On Sperm Cell Parameters, DACO: 4.5.1
1178127	1995, CGA 293343 Technical: Rangefinding Rat Dietary Reproduction Study, DACO: 4.5.1
1178128	1998, CGA 293343: The Metabolism Of [Thiazol-2-14c] And [Oxadiazin-4-14c] CGA 293343 In The Rat, DACO: 4.5.9
1178129	1998, CGA 293343: The Metabolism Of [Thiazol-2-14c] And [Oxadiazin-4-14c] CGA 293343 In The Rat - Amendment, DACO: 4.5.9
1178132	1998, CGA 293343: The Metabolism Of [Thiazol-2-14c] CGA 293343 After Multiple Oral Administration To Mice, DACO: 4.5.9
1178133	1998, CGA 293343: 13 Week Dietary Subchronic Neurotoxicity Study With CGA 293343 Tech In Rats, DACO: 4.5.11
1178134	1996, CGA 293343: Neurotoxicity Study Of Trimethyltin In Rats, DACO: 4.5.11
1178135	1995, CGA 293343: 28-Days Range Finding Study In Rats (Administration In Food), DACO: 4.8
1178136	1996, CGA 293343: 28-Day Repeated Dose Dermal Toxicity Study In The Rat, DACO: 4.8
1178137	1994, CGA 293343: 28-Day Exploratory Toxicity Study In Male Rats (Gavage), DACO: 4.8
1178139	1995, CGA 293343: Assessment Of Replicative Dna Synthesis In The Course Of A 28-Day Oral (Feeding) Toxicity Study In Male Rats, DACO: 4.8
1178140	1998, CGA 293343: Effects On Biochemical Parameters In The Liver Following Administration To Male And Female Mice, DACO: 4.8
1178141	1998, CGA 293343: Assessment Of Hepatic Cell Proliferation In Mice, DACO: 4.8
1178142	1998, CGA 293343: Characterization Of Cga 293343 Technical Test Substances Used In Toxicological Studies Contained In The Submission, DACO: 4.8
1178143	1998, CGA 293343 Technical: Rat Dietary Two-Generation Reproduction Study, Amendment No. 2 To Summary, DACO: 4.5.1
1178144	1995, CGA 293343: Salmonella And Escherichia/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test, DACO: 4.5.4

1178145	1996, CGA 293343: Gene Mutation Test With Chinese Hamster Cells V79, DACO: 4.5.5
1178146	1996, CGA 293343: Cytogenetic Test On Chinese Hamster Cells In Vitro, DACO: 4.5.6
1178147	1995, CGA 293343: Micronucleus Test, Mouse, (Oecd Conform), DACO: 4.5.7
1178148	0196, CGA 293343: Autoradiographic Dna Repair Test On Rat Hepatocytes In Vitro, DACO: 4.5.8
1178149	1996, CGA 293343: Absorption, Distribution And Excretion Of [Thiazol-2-14c] And [Oxadiazin-4-14C] CGA 293343, DACO: 4.5.9
1178154	1996, CGA 293343: 28-Day Range Finding Toxicity Study In Beagle Dogs, DACO: 4.8
1178165	1997, CGA 293343: Acute Neurotoxicity Study Of Orally Administered CGA 293343 TECH IN RATS, DACO: 4.5.10,4.8
1180519	2006, Thiamethoxam: Response to Request for Additional Information on Cancer Mode of Action in Mice, DACO: 4.8
1188411	1999, Salmonella/Mammalian-Microsome Mutagenicity Test, E. Deparade, Completed October 21, 1999 (1170-99) [Thiamethoxam Technical;Subn.#98-1541;Submitted December 8, 1999;Volume 40], DACO: 4.5.4
1188412	1999, Liver Tumor Formation In Mice By Thiamethoxam (CGA-293343) - Implications For Human Risk Assessment, Final Report, Appendix 1-3, Histopathology Peer Review And Pathology Working Group (Pwg) Review Of Proliferative Liver Lesions In An 18-Month Oncogenicity Study In Mice Cga-2983343 Technical, Statistical Report And Histochemical Assessment Of Hepatic Apoptosis Upon Treatment Of Male Mice With CGA 293343 Tech. (Thiamethoxam) For Up To 9 Months, E. Weber Et Al, Completed December 7, 1999 (1199-99;140-087;Cb99/57) [Thiamethoxam Technical;Subn.#98-1541;Submitted December 8, 1999;Volume 40], DACO: 4.8
1996080	1999, Study 942121 / CGA 293343 tech.: two-generation reproduction study in rats Comment on the occurrence of tubular atrophy in testes in F1 animals and comparison of incidences with historical control data and other studies performed with CGA 293343 tech., DACO: 4.5.1
1997353	1999, Novartis Crop Protection Study 942121. A two generation reproduction study in rats. A histopathological review of testes and expert opinion, DACO: 4.5.1
1822848	1997, Magnitude of Residues after application of CGA 293343, DACO: 7.4
1822849	1997, Magnitude of residues after application of CGA 293343, DACO: 7.4
1822851	1997, Magnitude of residues after application of CGA 293343 in sweet peppers, DACO: 7.4

1822852	1998, Residue study of CGA 293343 and CGA 322704 in sweet peppers in greenhouses in Great Britain, DACO: 7.4

3.0 Environnement

Veuillez consulter les références dans les documents PRVD2017-24, PSRD2018-02 et ERC2007-01. De plus, les renseignements suivants ont été utilisés.

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1529809	1998, Assessment of the Side Effects of ACTARA 25WG on the Honey Bee (*Apis mellifera* L.) After Application on Broad Beans, 982553, DACO: 9.2.4.3,9.2.9
1529851	2007, CGA-355190 - Acute Toxicity to *Chironomus riparius* Under Static Conditions, T007450-06, DACO: 9.3.4
1529852	2003, Effects of CGA 353042 (Metabolite of CGA 293343) on the Development of Sediment Dwelling Larvae of *Chironomus riparius* in a Water-Sediment System, 848311, DACO: 9.3.4
1529853	2007, NOA404617 - Acute Toxicity to *Chironomus riparius* Under Static Conditions, T007454-06, DACO: 9.3.4
1529854	2000, Toxicity Test of NOA-407475 (Metabolite of CGA 293343) on Sediment Dwelling *Chironomus riparius* (syn. *Chironomus thummi*) Under Static Conditions, 982580, DACO: 9.3.4
1610615	2008, Thiamethoxam 25 WG Formulation (A9584C): Herbicide Profiling Test to Evaluate the Phytotoxicity to Terrestrial (non-target) Higher Plants, A51197, DACO: 9.8.4
1529718 and 1552169	2007, CGA 355190: n-Octanol / Water Partition Coefficient. DACO: 8.2.1
1522174 et 1529722	CGA 293343: Analytical Method for the Determination of CGA 293343 and its Degradates CGA 322704, CGA 355190, CGA 353042 NOA 404617 and NOA 407475 in Soil by High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection Including Validation Data. DACO: 8.2.2.1
1552175 et 1529723	CGA-293343: Environmental Chemistry Method Independent Laboratory Validation: Novartis Method No. AG-679. DACO: 8.2.2.1
1552170 et 1529719	CGA 293343: Determination of CGA 293343 and CGA 322704 by HPLC - Plant Material Soil. DACO: 8.2.2.1
1552173 et 1529720	Validation of REM 179.03: Summary of Results of Fortified Specimens of Representative Plant Materials and Soil Analyzed According to REM 179.03. DACO: 8.2.2.3
1552176 et 1529724	Determination of CGA 293343 and CGA 322704 by HPLC - Potable Water and Surface Water. DACO: 8.2.2.3
1552177 et 1529725	Validation of Method REM 179.05 for Use With Surface Water - Validation by Analysis of Fortified Fortified Specimens and Determination of Recoveries

1552178 et 1529726	Validation of Method REM 179.05 - Validation By Analysis of Fortified Fortified Specimens and Determination of Recoveries (Potable Water). DACO: 8.2.2.3
1552179 et 1529727	Residue Analytical Method for the Determination of the Thiamethoxam Metabolites NOA-459602 and SYN-501406 in Water. DACO: 8.2.2.3
1552171 et 1529728	CGA 293343: Determination of CGA 293343 by HPLC. DACO: 8.2.2.4

4.0 Valeur

Numéro de document de l'ARLA	Référence
858905	Efficacy: General Info Table (Excel Document). DACO: 10.2.3.2
858923	Efficacy: General Info Table (Excel Document). DACO: 10.2.3.2
858924	Efficacy: general info tables (EXCEL Document). DACO: 10.2.3.2
858925	Efficacy: Small Scale Field Trials (Excel Document). DACO: 10.2.3.2
859047	Efficacy: Laboratory, Growth Chamber Trial (Excel Document). DACO: 10.2.3.2
859048	Efficacy: Laboratory, Growth Chamber Trials (Excel Document). DACO: 10.2.3.2
859049	Actara 25WG Economic Benefit Assessment. DACO: 10.1
859053	Actara 25WG Economic Benefit Assessment. DACO: 10.1
859058	Description Of Pest Problem (Colorado Potato Beetle). DACO: 10.2.2
859059	Actara 25WG Summary of Efficacy Trials. DACO: 10.2.3.1
859060	Actara 25WG Summary of Crop Tolerance. DACO: 10.3.1
859061	Mode of Action (Thiamethoxam Technical). DACO: 10.2.1
861012	ACTARA 25WG: Efficacy - Small-Scale Trials. DACO: 10.2.3.3
861014	2004, ACTARA 25WG: Non-Safety Adverse Effects on Use-Site. DACO: 10.3.2
861015	2004, ACTARA 25WG: Economics. DACO: 10.4
861016	2004, ACTARA 25WG: Sustainability. DACO: 10.5
861017	2004, ACTARA 25WG: Survey of Alternatives. DACO: 10.5.1
861018	2004, ACTARA 25WG: Compatibility with Current Management Practices (Including IPM). DACO: 10.5.2
861019	2004, ACTARA 25WG: Resistance Management. DACO: 10.5.3
861020	2004, ACTARA 25WG: Contribution to Risk Reduction. DACO: 10.5.4

1197087	Actara 25WG Summary of Efficacy Trials, DACO: 10.2.3.1
1288093	2006, British Columbia Ministry of Lands. Pear Psylla (Cacopsylla pyricola). Damage, Identification, Life History, Monitoring, Control, http://www.agf.gov.bc.ca/cropprot/tfipm/pearpsylla.htm. DACO: 10.2.2
1288100	Schooley, K., 1999, Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs - Rosy Apple Aphid. Description, Biology, Damage, Monitoring and Management. http://www.omafra.gov.on.ca/english/crops/facts/rosyaph.htm. DACO: 10.2.2
1288101	2006, Cornel Cooperative Extension. Tree-Fruit Pest Management - Cultural Methods, http://counties.cce.cornell.edu/Suffolk/grownet/TREEFRUIT/culturalpestmgmt.htm. DACO: 10.5.1
1288103	Agriculture Canada December 2004. Crop Profile for Apple in Canada. DACO: 10.5.1
1681070	2008 Summary of field trials to assess efficacy of Actara, DACO: 10.1
1822831	Effect of insecticides on pepper insects, 2005. DACO: 10.2.3.3(C)
1822834	Efficacy of selected insecticides against pepper pests on jalapeño pepper, 2005. DACO: 10.2.3.3(C)
1822843	Pepper weevil control on bell pepper, spring 2008. DACO: 10.2.3.3(C)
1822844	Effectiveness of various chemical treatments in controlling pepper weevil, 2008. DACO: 10.2.3.3(C)

B. AUTRES RENSEIGNEMENTS PRIS EN COMPTE

i) Renseignements publiés

Environnement

Veuillez consulter les documents PRVD2017-24 et PSRD2018-02.

ii) Renseignements non publiés

Environnement

Veuillez consulter les documents PRVD2017-24 et PSRD2018-02.